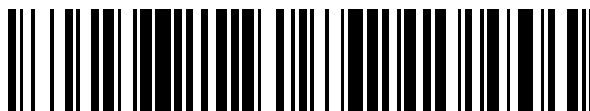


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 393**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03813396 .3**
96 Fecha de presentación: **12.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1569937**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **INDAZOLILPIRROLOTRIAZINAS MODIFICADAS EN C-6.**

30 Prioridad:
13.12.2002 US 433190 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

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

72 Inventor/es:
VITE, Gregory, D.;
GAVAI, Ashvinikumar, V.;
FINK, Brian, E.;
MASTALERZ, Harold y
KADOW, John, F.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 393 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

Indazolilpirrolotriazinas modificadas en C-6

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento tales como HER1, HER2 y HER4 haciéndolos de este modo útiles como agentes antineoplásicos. Los compuestos también son útiles en el tratamiento de enfermedades, distintas de cáncer, que se asocian con rutas de transducción de señales que actúan a través de señal de receptores de factor de crecimiento tales como HER1, HER2 y HER4.

Antecedentes de la Invención

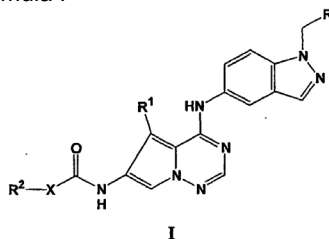
15 Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana consisten característicamente en un dominio de unión a ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular.

20 La familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER) consiste en cuatro tirosina quinasas receptoras distintas denominadas HER1, HER2, HER3 y HER4. Estas quinasas también se denominan erbB1, erbB2, etc. HER1 también se denomina habitualmente receptor de factor de 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 células tumorales de origen epitelial. También se expresan con frecuencia en células tumorales de origen mesenquimal tales como sarcomas o rhabdomyosarcomas. Las RTK tales como HER1 y HER2 están implicadas en la proliferación celular y se asocian con enfermedades tales como psoriasis y cáncer. La interrupción de transducción de señal por inhibición de estas quinasas tendría un efecto antiproliferativo y terapéutico.

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

Sumario de la Invención

50 Los compuestos de la invención inhiben la actividad tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento tales como HER1, HER2 y HER4 y como tales, pueden usarse para tratar enfermedades que están asociadas con rutas de transducción de señal que operan a través de receptores del factor de crecimiento. Por ejemplo los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes antiproliferativos y antineoplásicos. Más específicamente, la invención comprende un compuesto de fórmula I



55 en la que

R se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido; o, R^2 puede estar ausente;

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, S, $C(R^3)_2$, $C(R^3)_3$, NR^3 , y $N(R^3)_2$;

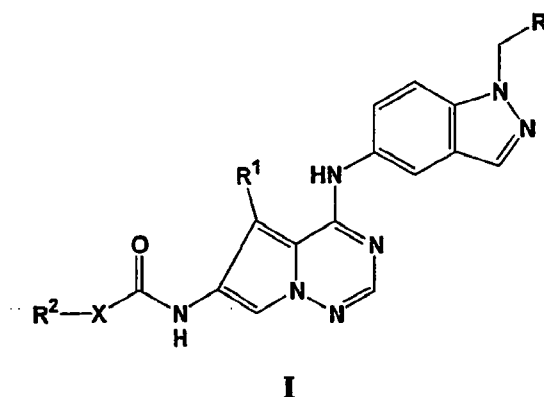
5 R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido, y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros y solvatos del mismo.

10 Los compuestos de fórmula I son para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades proliferativas, que comprende administrar a una especie de sangre caliente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

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

Más específicamente, la presente invención incluye compuestos de fórmula I



20 en la que

R se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido; o, R^2 puede estar ausente;

25 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, S, $C(R^3)_2$, $C(R^3)_3$, NR^3 y $N(R^3)_2$;

R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido, y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros y solvatos del mismo.

30 Los grupos alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido para R^2 incluyen, los siguientes:

bencilo, imidazolil-etilo, (metil-imidazolil)-etilo, piperidinil-etilo, piridinil-propilo, piridinil-metilo, morfolinil-etilo, (metil-imidazolil)-metilo, piridinil-etilo, amino-piperidinil-metilo, 4-amino-1-metil-piperidin-3-ol, (metilpiperazinil)-etilo, piridinil-etilo, (metil-piperidinil)-etilo, (metil-imidazolil)-propilo, (metil-piperidinil)-metilo, (metil-piperazinil)-propilo, diisopropilamino-etilo, piperidinil-propilo, dimetilamino-etilo, dimetilamino-propilo, [(trifluoroacetil)-piperidinil]-propilo, piperidinil-etilo, piperazinil-etilo, piperazinil-propilo, pirrolidinil-etilo, triazolil-etilo, triazolil-propilo, (dimetilamino-etoxi)-etilo, imidazolil-propilo, [(trifluoro-acetil)-piperidinil]-propilo, (piperazinil-etoxi)-etilo, [(trifluoro-acetil)-piperazinil]-propilo, [(trifluoro-acetil)-piperazinil]-etilo, piperidinil-metilo, pirazolil-etilo, (amino-etoxi)-etilo, (metoxi-etoxi)-etilo, pirazolil-propilo, [(metoxi-etil)-metil-amino]-etilo, morfolinil-propilo, (cianometil-piperazinil)-etilo, [(ciano-etil)-metil-amino]-etilo, [(metoxietilil)-piperidinil]-metilo, [(metoxi-etil)-piperidinil]-etilo, [(fluoro-etil)-metil-amino]-etilo, [(fluoro-etil)-metil-amino]-propilo, (metil-piperidinil)-propilo, [(metanosulfonyl-etil)-piperazinil]-etilo, [(ciano-etil)-piperazinil]-etilo, [(metoxi-etil)-piperazinil]-etilo, [(metoxi-etil)-metil-amino]-propilo, (cianometil-metil-amino)-propilo, (cianometil-metil-amino)-etilo, [(metanosulfonyl-etil)-metil-amino]-propilo, (difluoro-piperidinil)-propilo, (difluoro-piperidinil)-etilo; [(ciano-etil)-metil-amino]-propilo, [(metanosulfonyl-etil)-metil-amino]-etilo, [(trifluoro-etil)-piperazinil]-etilo, [cianometil-(metanosulfonyl-etil)-amino]-propilo, [cianometil-(metanosulfonyl-etil)-amino]-etilo, (cianometil-piperazinil)-propilo, [(metanosulfonyl-etil)-piperazinil]-propilo, [(ciano-etil)-piperazinil]-propilo, [(trifluoro-etil)-piperazinil]-propilo, (metanosulfonyl-etil-amino)-etilo, [(ciano-etil)-piperidinil]-metilo, (cianometil-piperidinil)-metilo, (hidroxi-piperidinil)-propilo, [(metanosulfonyl-etil)-piperidinil]-metilo, piperidinil-metilo, piperidinilo, imidazolil-propilo, 1-metil-[1,4]-diazepan-6-ol, metanosulfonyl-propilo, (metanosulfonyl-etil-amino)-propilo, pirrolidinil-metilo, metanosulfonyl-etilo, (cianometil-amino)-etilo, (cianometil-

- amino)-propilo, (dioxo-tiomorfolinil)-propilo, (oxo-piperidinil)-propilo, [(difluoro-etil)-metil-amino]-etilo, morfolinil-metilo, (hidroxi-pirrolidinil)-propilo, (hidroxi-piperidinil)-propilo, pirrolidinil-metilo, (hidroxi-pirrolidinil)-propilo, metil-piperidinilo, (metil-pirrolidinil)-metilo, morfolinil-metilo, pirrolidinil-metilo, (metil-tetrahidro-piridinil)-metilo, (ciano-etil)-piperidinilo, azetidino, (metanosulfonil-etil)-piperidinilo, (ciano-metil)-piperidinilo, isopropil-piperidinilo, propil-piperidinilo, acetil-piperidinilo, etil-piperidinilo, alil-piperidinilo, tetrahidro-pirano, (hidroxi-etil)-piperidinilo, (metil-pirrolidinil)-metilo, (metoxietil)-piperidinilo, piperidinilo, (metoxi-etil)-azetidino, (metoxi-metoximetil-etil)-piperidinilo, (metoxi-acetil)-piperidinilo, metoxicarbonil-piperidinilo, (hidroxi-acetil)-piperidinilo, piperidin-ácido carboxílico-acetoxi-etilo, piperidin-ácido carboxílico-acetoxi-metil-etilo, hidroxi-piperidinilo, amino-ciclohexilo, piperidinilo, piperidin-ácido carboxílico-metil-oxo-dioxolilmetilo, hidroximetil-piperidinilo, (aminometil)-ciclohexilo, amino-metil-ciclohexilo, hidroxi-piperidinil-metilo, morfolinilo, amino-ciclohexilo, hidroximetil-piperidinilo, tetrahidro-pirano, metanosulfonil-propilo, amino-metil-propilo, amino-ciclohexilo, amino-metil-ciclohexilo, (hidroxi-piperidinil)-propilo, piperidinilo, amino-propilo, morfolinil-metilo, piperidinilo, (terc-butoxicarbonil-morfolinil)-metilo, bencilo, imidazolil-etilo, piperidinil-etilo, metoxietilo, (dietilamino)-(metoxietilo), pirrolidinil-etilo, acetamida y metilo.
- 15 Los grupos arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido preferidos para R incluyen, los siguientes:
- oxazolilo, tienilo, piridinilo; tiazolilo; pirazinilo y fenilo, pudiendo estar todos adecuadamente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 20 En una realización preferida, la invención comprende un compuesto de fórmula I, en la que R es arilo o arilo sustituido y R¹ es un grupo alquilo inferior. En una realización más preferida, R¹ es metilo o etilo.
- En otra realización preferida, la invención comprende un compuesto de fórmula I, en el que X es -O- y R² es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.
- 25 En otra realización preferida más, la invención comprende un compuesto de fórmula I, en la que R es fenilo o fenilo sustituido y R¹ es metilo o etilo.
- Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes
- 30 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-pirrolidinilmetil éster,
- 35 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-pirrolidinilmetil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-morfolinilmetil éster,
- 40 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]propil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-[(3S)-3-hidroxi-1-piperidinil]propil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-pirrolidinilmetil éster,
- 45 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]propil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(2S)-1-metil-2-pirrolidinil]metil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-morfolinilmetil éster,
- 50 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-pirrolidinilmetil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-morfolinilmetil éster,
- 55 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(3R)-1-metil-3-pirrolidinil]metil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-aminociclohexil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-piperidinil éster,
- 60 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-piperidinil éster,
- ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-aminociclohexilo,
- 65 ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,

- ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-(aminometil)ciclohexil éster,
 5 ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-amino-4-metilciclohexil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(2R,4R)-4-(hidroxi-2-piperidinil)metil]éster,
 10 ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-(aminometil)ciclohexil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(2-oxazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(2-tienilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 15 ácido [5-etil-4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(4-tiazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 20 ácido [5-etil-4-[[1-(3-tienilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(2-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(2-tiazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 25 ácido [5-etil-4-[[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [5-etil-4-[[1-(pirazinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 30 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-aminociclohexil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,
 35 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-aminociclohexil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-amino-4-metil-ciclohexil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-aminopropil éster,
 40 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-aminopropil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 45 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-piperidinil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-piperidinil éster,
 50 ácido 3-[[[4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino]carbonil]oxi]metil]-4-morfolincarboxílico, (3S)-1,1-dimetil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-morfolinilmetil éster, y
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-morfolinilmetil éster.

55 Los compuestos preferidos de la presente invención muestran valores de Cl_{50} de menos de 5 μ M en uno o más de los ensayos HER1, HER2 y HER4. Se prefieren más compuestos que tienen actividad de ensayo de menos de 1 μ M. E incluso se prefieren más compuesto que tienen actividad de ensayo de menos de 0,1 μ M.

60 Debido al posible efecto secundario negativo de arritmia ventricular potencialmente mortal, son deseables compuestos que tengan baja actividad de ensayo de pinzamiento zonal de HERG (Gen Relacionado con Ether-a-go-go Humano). Los compuestos preferidos tienen valores de Cl_{50} en el ensayo de HERG de más de 1 μ M.

Definiciones

65 A continuación, se indican definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas

definiciones se aplican a los términos puesto que se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se limite de otra forma en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

5 El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos 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.

10 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanóilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que en que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, 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 existen dos sustituyentes en el nitrógeno, seleccionados 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 heterociclo sustituido. Cuando se ha indicado anteriormente que el sustituyente está sustituido adicionalmente, éste lo estará con alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

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

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromático que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como fenilo, naftilo, bifenilo y grupos difenilo, pudiendo estar cada uno de los mismos sustituido.

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

30 La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcanoiloxi, ariloxi, aralquilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi. El sustituyente puede estar sustituido adicionalmente con hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo.

40 El término "heteroarilo" se refiere a grupo aromático opcionalmente sustituido que es, por ejemplo, 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 anillo que contiene un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.

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

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

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

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

60 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo cíclico saturado, opcionalmente sustituido, que contiene preferentemente de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo, que condensado adicionalmente con un anillo carbocíclico $\text{C}_3\text{-C}_7$ 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 han descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo.

65

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático, total o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido que es, por ejemplo, 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 el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

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

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinoclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotipirranilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipirranilo, dihidrobenzotipirail sulfona, dihidrobenzopirranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo.

Los sustituyentes heterociclo ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o aralquilo, como se han descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo, así como grupos alquilsulfonilo y grupos haloacetilo. También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas. Se muestran heterociclos sustituidos preferidos en los ejemplos de la presente memoria descriptiva.

La expresión "anillo carbocíclico" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclico estables, saturados o parcialmente insaturados, de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. La expresión "opcionalmente sustituido" cuando se refiere a "anillo carbocíclico" indica en el presente documento que el anillo carbocíclico puede estar sustituido, en una o más posiciones del anillo adecuadas, 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, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferentemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferentemente un alcoxi[inferior]alquilo inferior), alcoxycarbonilo (preferentemente un alcoxycarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferentemente un alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior y grupos alcoxi inferiores.

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, para aislar y purificar los compuestos de la presente invención.

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. Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la materia.

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

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

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto mezclados como en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Ésta abarca de forma muy particular las formas racémicas y los isómeros

5 ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos por procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

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

10 **Uso y utilidad**

15 La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas pirrolotriazinas son inhibidoras de proteína quinasa. Más específicamente, las pirrolotriazinas tales como las descritas en la presente invención inhiben la actividad proteína tirosina quinasa de miembros de la familia HER de los receptores. Estos inhibidores serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas que son dependientes de señalización por uno o más de estos receptores. Tales enfermedades incluyen psoriasis, artritis reumatoide y tumores sólidos del pulmón, cabeza y cuello, mama, colon, ovario y próstata. La invención se refiere a una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I o sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de trastorno hiperproliferativo en mamíferos. En particular, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que se asocian con HER1 (receptor de EGF) y HER2, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de HER1 o HER2 para su crecimiento y proliferación, incluyendo por ejemplo, cánceres de vejiga, de células escamosas, de cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como de ovario), de páncreas, de mama, 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.

30 Por lo 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 fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

35 De acuerdo con una característica adicional de la invención los compuestos de fórmula I son para su uso en un procedimiento para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite dicho 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 este documento anteriormente.

40 Según su capacidad para inhibir quinasas HER1, HER2 y HER4, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo psoriasis y cáncer. Se ha mostrado que la quinasa receptora HER1 se expresa y activa en muchos tumores sólidos incluyendo cáncer de cabeza y cuello, de próstata, de pulmón de células no pequeñas, colorrectal y de mama. De forma similar, se ha mostrado que la quinasa receptora HER2 se sobreexpresa en cáncer de mama, de ovario, de pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que regulan negativamente la abundancia del receptor HER2 o inhiben la señalización por el receptor HER1 han mostrado eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Se espera por lo tanto que los inhibidores de las quinasas HER1 y HER2 tengan eficacia en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización de uno de los dos receptores. Además, estos compuestos tendrán eficacia en la inhibición de tumores que se basan en señalización de heterodímeros de receptor HER. Se espera que estos compuestos tengan eficacia como agente sencillo o en combinación (simultánea o secuencialmente) con los agentes quimioterapéuticos tales como Taxol, adriamicina y cisplatino. Puesto que se ha mostrado que la señalización de HER1 y HER2 regula la expresión de factores angiogénicos tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e interleucina 8 (IL8), se espera que estos compuestos tengan eficacia antitumoral resultante de la inhibición de angiogénesis además de la inhibición de proliferación y supervivencia de células tumorales. Se ha mostrado que el receptor HER2 está implicado en la hiperproliferación de células sinoviales en artritis reumatoide y puede contribuir al componente angiogénico de esa patología inflamatoria. Se espera por lo tanto que los inhibidores descritos en la presente invención tengan eficacia en el tratamiento de artritis reumatoide. La capacidad de estos compuestos para inhibir HER1 potencia además su uso como agentes anti-angiogénicos. Véanse los siguientes documentos y referencias citadas en los mismos: Schlessinger J., "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* 103(2), pág. 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), pág. 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), pág. 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), pág. 260-265 (2001).

El tratamiento antiproliferativo definido en este documento anteriormente puede aplicarse como una terapia sencilla o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en combinación con agentes y tratamientos antineoplásicos 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 dosificación descrito posteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Pueden usarse compuestos de fórmula I secuencialmente con agentes y tratamientos antineoplásicos o citotóxicos conocidos incluyendo radiación cuando una formulación de combinación es inapropiada.

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

- (i) agentes antiangiogénicos que actúan por diferentes mecanismos de los definidos anteriormente en este documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataza (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogéstágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolide), inhibidores de testosterona 5α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasteride), inhibidores de farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de función receptora del activador de plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina/treonina quinasa e inhibidores del receptor de crecimiento de insulina); y
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales de intercalación (por ejemplo, antraciclina tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotepa; agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de vinca como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina, y taxoides tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes de microtúbulos más nuevos tales como análogos de epotilona, análogos de discodermolide y análogos de eleuterobina); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tales como Velcade® (bortezomib).

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia serie 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 los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- 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 de enfermedad que presente proliferación celular anómala, por ejemplo, hiperplasia de de próstata benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica y enfermedad inflamatoria del intestino.

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

5 Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades distintas de cáncer que pueden asociarse con rutas de trasducción de señal que actúan a través de receptores de factor de crecimiento tales como HER1 (receptor de EGF), HER2 o HER4.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grajeas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones pretendidas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil pirrolidona o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material enmascarador del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil metilcelulosa o hidroxipropil celulosa o un material retardante temporal tal como etil celulosa, acetato burirato de celulosa.

20 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecatilen-oxicetanol, productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como polioxietilensorbitol monooleato o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilensorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

45 Puede formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral apetitosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

50 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ejemplifican agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sorbitan monooleato y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo polioxietilén sorbitan monooleato. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, agentes saporíferos, conservantes y antioxidantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saporíferos y colorantes y antioxidante.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica.

10 La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

15 Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente por inyección de embolada local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de una manera tal que mantenga una concentración en circulación constante del compuesto presente. Para mantener una concentración constante tal, puede utilizarse un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de un dispositivo tal es bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS.TM. modelo 5400.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3 butanodiol. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

30 Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse en forma de un supositorio para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

35 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I (para fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y colutorios).

40 Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro o mediante rutas transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezcla de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

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

55 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación apropiado. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes neoplásicos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación sea inapropiada. La invención no se limita en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I pueden administrarse antes o después de la administración del agente o agentes antineoplásicos o citotóxicos conocidos.

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

Ensayos biológicos**Ensayos de Quinasa HER1, HER2 o HER4**

- 5 Se ensayaron compuestos de interés en un tampón de quinasa que contenía Tris.HCl 20 mM, pH 7,5, MnCl₂ 10 mM, ditioneitol 0,5 mM, albumina de suero bovino a 0,1 mg/ml, poli(glu/tir, 4:1) a 0,1 mg/ml, ATP 1 μM y [γ -³³P]ATP 4 μCi/ml. Poli(glu/tir, 4:1) es un polímero sintético que actúa como un aceptor de fosforilo y se obtiene de Sigma Chemicals. La reacción de quinasa se inicia por la adición de enzima y las mezclas de reacción se incubaron a 26 °C durante 1 hora. La reacción se termina mediante la adición de EDTA a 50 mM y se precipitan proteínas mediante la adición de ácido tricloroacético al 5 %. Las proteínas precipitadas se recuperan por filtración en placas Packard Unifilter y la cantidad de radiactividad incorporada se mide en un contador de centelleo Topcount.

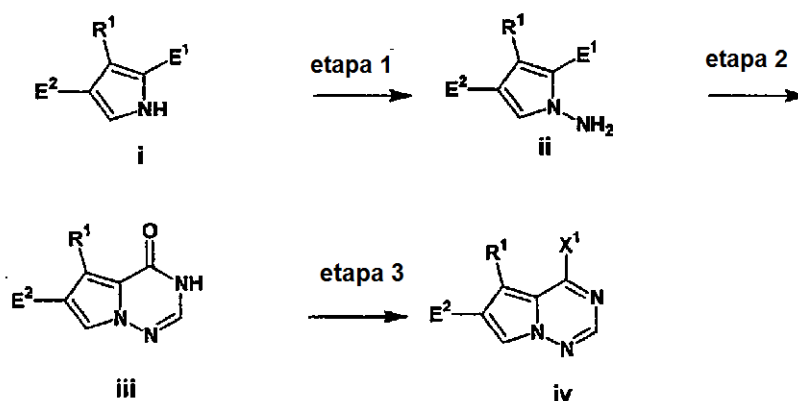
- 15 Para la preparación de HER1 y HER4 recombinantes, las secuencias citoplásmicas de los receptores se expresaron en células de insecto como proteínas de fusión de GST, que se purificaron por cromatografía de afinidad. La secuencia citoplásmica de HER2 se subclonó en el vector de expresión de baculovirus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

- 20 Los presentes compuestos inhiben las quinazas HER1, HER2 y HER4 con valores de CI₅₀ entre 0,001 y 25 μM. los compuestos preferidos tienen valores de CI₅₀ entre 0,001 y 5,0 μM. Compuestos más preferidos tienen valores de CI₅₀ entre 0,001 y 1,0 μM. Los compuestos más preferidos tienen valores de CI₅₀ entre 0,001 y 0,1 μM.

- 25 Puede usarse un ensayo de canal de potasio HERG para explorar compuestos con respecto a actividad de HERG (véase Caballero R, *et al.*, Direct Effects of Candesartan and Eprosartan on Human Cloned Potassium Channels Involved in Cardiac Repolarization, Molecular Pharmacology, Vol. 59, número 4, pág. 825-36, 2001). En consecuencia, los compuestos preferidos tienen actividad del ensayo de HERG menor.

Procedimientos de preparación

- 30 Ciertos compuestos de fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la materia. También puede encontrarse información complementaria de preparación en solicitud de patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente, número de serie 09/573.829, presentada el 18 de mayo de 2000 y la solicitud internacional publicada al amparo del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), Número de Publicación Internacional WO 00/71129.

Esquema 1

en las que E¹ y E² son grupos éster y X¹ es un halógeno

35 **Etapas 1**

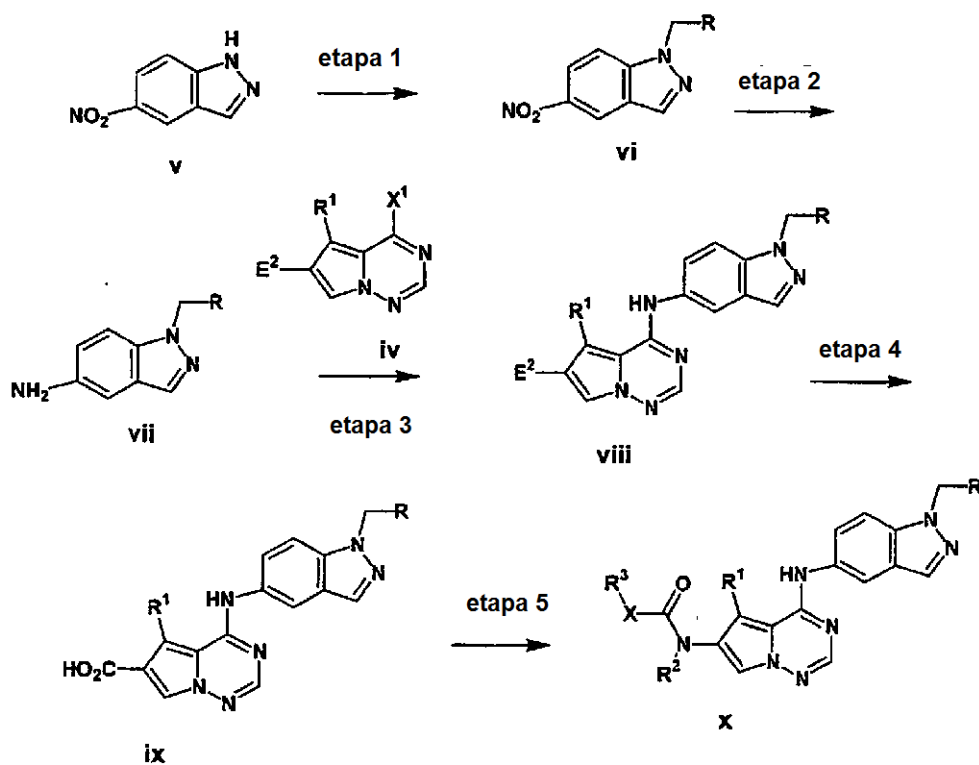
- 40 La primera etapa del Esquema 1 se realiza por tratamiento de un éster de ácido 3-alkil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico i (T. D. Lash y col., J. Heterocyclic Chem., 1991, 28,1671) con una base, tal como t-butoxido potásico o hidruro sódico en un disolvente anhidro, tal como THF o DMF, seguido de un reactivo de aminación, tal como 0-(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**.

5 Etapa 3

El compuesto **iii** se convierte en una 4-halo-pirrolotriazina **iv** por calentamiento con el oxihaluro de fósforo adecuado, por ejemplo, la 4-cloro-pirrolotriazina se obtiene calentando **iii** con oxiclórico de fósforo. La 4-halo-pirrolotriazina **iv** puede convertirse en el compuesto **x** como se indica en el **Esquema 2**.

Esquema 2

en las E^1 es un éster y X^1 es un halógeno

10

Etapa 1

El 5-nitroindazol **v** puede alquilarse para dar el indazol **vi**. Esto puede realizarse en una diversidad de condiciones, por ejemplo, calentando una mezcla de **v**, carbonato potásico y el agente de alquilación adecuado en DMF.

15

Etapa 2

El nitroindazol **vi** se reduce al aminoindazol **vii** correspondiente en condiciones convencionales, tales como, hidrogenación de **vi** sobre platino 5% al sobre carbono en etanol.

20

Etapa 3

El tratamiento del derivado de 5-amino-indazol **vii** con la 4-halo-pirrolotriazina **iv** a temperatura ambiente, en presencia de una base, tal como NaHCO_3 o trietilamina, en un disolvente, tal como acetonitrilo, da el producto acoplado **viii**. Calentando **vi** con un derivado de 5-amino-indazol en ausencia de base también puede producirse **viii**.

25

Etapa 4

El éster de ácido carboxílico **viii** 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 **ix**.

30

Etapas 5

La conversión del ácido carboxílico **ix** en el producto final **x** puede realizarse en una diversidad de condiciones. Por ejemplo, el ácido carboxílico **ix** puede convertirse en el isocianato correspondiente mediante reordenamiento de Curtius por tratamiento con una azida adecuada, tal como difenilfosforazidato, en presencia de una base, tal como trietilamina. Después, el isocianato intermedio se inmoviliza con el nucleófilo adecuado, tal como un alcohol o amina, para dar la urea o uretano correspondiente **x**.

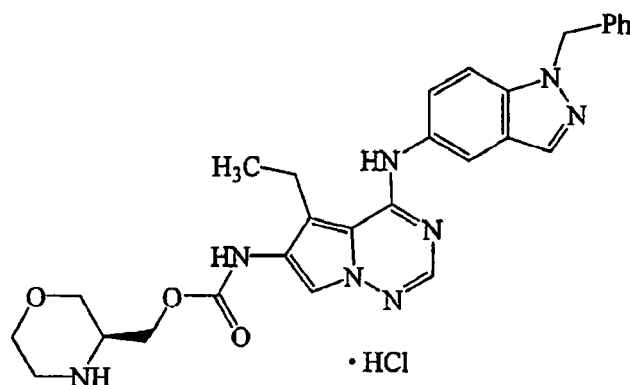
Además, pueden prepararse otros compuestos de fórmula I usando procedimientos conocidos generalmente por los expertos en la materia. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de la presente invención.

Ejemplos

La invención se describirá ahora adicionalmente mediante el siguiente o siguientes ejemplos funcionales, que son realizaciones preferidas de la invención. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) a menos que se indique otra cosa. "Tiempo de retención de HPLC (Tr)" es el tiempo de retención de HPLC que se obtuvo en las siguientes condiciones: columna Hypersil C18 BDS, 250 x 4,6 mm, 5 µm, una longitud de onda de detección de 254 nm y un caudal de 1 ml/min. Se usó un gradiente lineal del 90% de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, de acetonitrilo al 10% (inicio) a acetonitrilo al 100% durante 15 min, después acetonitrilo 100% durante 5 min. Para HPLC de columna YMC, todos los gradientes empezaron con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) y terminaron con disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%), caudal (ml/min). La detección UV siempre se realizó a 220 nm.

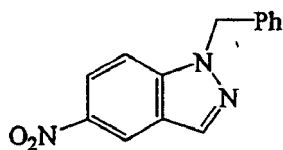
Los espectros de RMN ¹H se registraron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker a 300 MHz en CDCl₃, a menos que se indique otra cosa, y se usó tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos ópticos se determinaron usando un polarímetro Perkin Elmer. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Barnstead Thermolyne MelTemp 11 y están sin corregir.

Ejemplo 1



ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster

35 **A. 1-Bencil-5-Nitroindazol.**

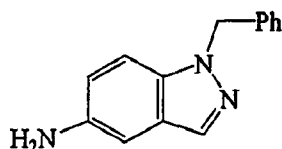


Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 12 l se cargó con DMF (2 l), 5-nitroindazol (200 g, 1,22 mol) y carbonato potásico (186 g, 1,35 mol). Después, se añadió bromuro de bencilo (230 g, 1,35 mol) a la suspensión en agitación a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 40 °C. Una vez que se completó, la mezcla se calentó a 75 °C durante 8 horas más, supervisándose la reacción por TLC (SiO₂, 1:1 de acetato de etilo:hexanos). Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió (2 l) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Los sólidos resultantes de color amarillo se retiraron por filtración, se secaron a 45 °C y vacío de 5 mm de Hg durante 48 h. Esto proporcionó 424 g de una mezcla 1,25:1 de 1- y 2-bencil-5-nitroindazoles como de determinó por análisis por HPLC (Tr 1- bencilo = 14,9 min, Tr 2-bencilo = 14,1 min). Después,

este material se dividió en cuatro lotes de aproximadamente 100 g y cada lote se disolvió en acetona (470 ml). Después, se añadió lentamente agua (156 ml) en forma de un flujo continuo. Después de agitar durante 1 hora más a temperatura ambiente, los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron al vacío. Este procedimiento proporcionó una total combinado de 126 g (41%) de 1-bencil-5-nitroindazol, que fue 92,1% puro según análisis por HPLC, siendo el contaminante principal el derivado de 2-bencilo.

RMN ^1H : δ = 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 9,2 y 2,0 Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 6H) y 5,64 ppm (s, 2H). HPLC: T_r = 14,9 min.

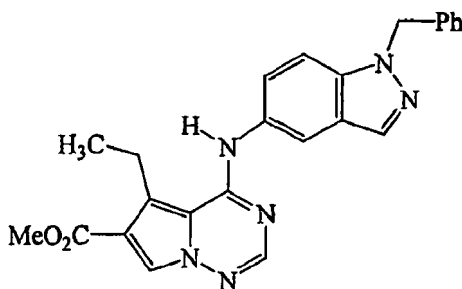
10 B. 5-Amino-1-Bencilindazol



Un tanque hidrogenado Parr de 500 ml se cargó con 1-bencil-5-nitroindazol (30,4 g, 120 mmol), etanol absoluto (240 ml) y platino al 5% sobre carbono (1,5 g, 50% húmedo). El tanque se puso un aparato de hidrogenación Parr, el tanque se cerró a presión con hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) y el tanque se agitó hasta que la captación de hidrógeno se detuvo. Después, los contenidos del tanque se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 1 l, se calentaron a aproximadamente 60 °C en una atmósfera de nitrógeno y se filtraron rápidamente a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con etanol (100 ml). Después, se añadió agua (250 ml) al filtrado y la suspensión resultante se agitó durante 4 horas en un baño de hielo. Los sólidos se aislaron por filtración, y los sólidos se filtraron sobre la bomba durante 1 h. Se realizaron tres ciclos de reducción adicionales en condiciones idénticas. Después, los cuatro lotes por separado de material se combinaron, dando 87,4 g de material en bruto, que se cristalizó de nuevo en acetato de etilo (900 ml). La filtración y el secado a presión reducida (1 mmHg) proporcionaron 65,0 g (59%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

$t_P = 148-149$ °C. RMN ^1H : δ 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 6H), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H) y 3,56 ppm (s a, 2H) HPLC: T_r = 9,1 min. m/z = 224 (M+1H) $^+$

30 C. 4-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo

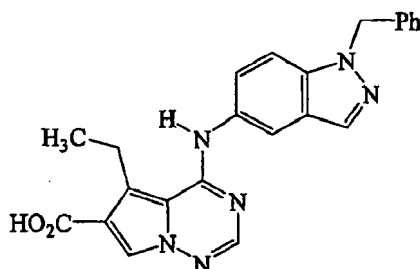


Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 5-etil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo (25,0 g, 113 mmol), tolueno (375 ml) y diisopropiletilamina (11,8 g, 91,6 mmol). Después, se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (20,7 g, 135 mmol) a temperatura ambiente (exotérmica). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. El análisis de una alícuota por HPLC indicó que el material de partida se había consumido completamente (material de partida, T_r = 10,6 min, producto T_r = 15,2 min). Después, la reacción se enfrió y se vertió lentamente en una mezcla de solución saturada de carbonato ácido de sodio (500 ml), tolueno (500 ml) y agua enfriada con hielo (350 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la fase orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio (500 ml). El secado sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración proporcionaron 30,5 g (>100%) de 4-cloro-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo en bruto. Este material se disolvió en acetonitrilo (800 ml) y la solución se cargó en un matraz de fondo redondo de 2 l. Después, se añadieron carbonato ácido de sodio (15,1 g, 180 mmol) y 5-amino-1-bencilindazol (27,8 g, 124 mmol), seguido de acetonitrilo adicional (400 ml). Después, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este periodo, el análisis por HPLC indicó que quedaba aproximadamente el 17% del indazol de partida. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, tiempo después del cual solo quedaba el 5% del imidazol de partida. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre cloruro de metileno (800 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica inferior se separó y se lavó adicionalmente con agua (300 ml). El secado sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron 51,3 g (100%) de 4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-

f[1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo, que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H: δ = 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,18-7,43 (m, 7H), 5,60 (s, 2H), 3,88, (s, 3H), 3,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H) y 1,39 ppm (t, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC = 15,0 min. m/z = 427 (M+H)⁺

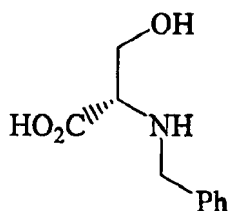
5 **D. Ácido 4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico**



10 Se disolvió 4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo (51,3 g, 0,12 mol) en THF (750 ml) y la solución se añadió a un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un condensador de reflujo. Después, se añadió metanol (250 ml) al matraz, seguido de una solución de hidróxido de litio monohidrato (60,8 g, 1,45 mol) en agua (300 ml). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 20 h. Después de este periodo, el análisis por HPLC de la mezcla indicó que la reacción se había completado. Después, la reacción se enfrió y la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió agua (200 ml) al residuo y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después, se añadió ácido clorhídrico (2 N) a la solución acuosa hasta que se obtuvo un pH de 3-4. Esto dio como resultado la formación de un precipitado espeso de color blanco, que se retiró por filtración. Después, la torta de filtro se suspendió en éter etílico (1 l), se filtró de nuevo y se secó, proporcionando 29,2 g de ácido 4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico. El filtrado se combinó con el extracto de acetato de etilo original y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante la trituración con una mezcla 2:1 de éter y acetato de etilo (500 ml) seguido de filtración y secado, proporcionaron 13,4 g adicionales del ácido deseado. El rendimiento total combinado de ácido 4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico fue 42,6 g (86%) y el material tenía una pureza de HPLC del 98,2%.

25 t_{Pf} = 246-248 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 12,47 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0 y 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 3,37 (c, J = 7,2 Hz, 2H) y 1,22 ppm (t, J = 7,2 Hz, 3H), HPLC: T_r = 12,2 min. m/z = 413 (M+H)⁺

30 **E. (S)-(+)-N-Bencilserina**



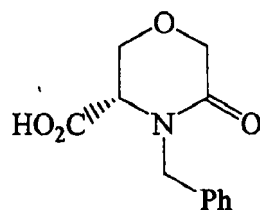
35 Este material se preparó por el procedimiento indicado en Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Wright, B. J. Chem. Soc. PerkinTrans. I, 1985, 2577.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 l se cargó con L-serina (313 g, 3,0 mol) y una solución 2 N de hidróxido sódico (1,5 l). Se comenzó a agitar y se añadió benzaldehído (322,4 g, 3,0 mol). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 5 °C y se añadió borohidruro sódico (35,0 g, 0,93 mol) en pequeñas porciones de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. En este punto, se añadió una segunda porción de benzaldehído (322,4 g, 3,0 mol) y la solución se agitó durante 15 minutos. La solución se enfrió a 5 °C y se añadió borohidruro sódico (35,0 g, 0,93 mol), manteniendo de nuevo la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió éter dietílico (1 l), la solución se agitó durante 5-10 minutos y la fase de éter se separó. Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con ácido clorhídrico al 37%. La filtración de los sólidos resultantes y la recristalización de la torta de filtro húmeda en agua proporcionaron 230 g (40%) de (S)-(+)-N-bencilserina después de secar a 45 °C durante una noche.

[α]₂₅^D + 4,8° (c = 1,0, HCl 6 M). t_{Pf} = 218-226 °C. RMN ¹H (D₂O): δ = 7,54 (s, 5H), 4,34 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,02 (c, J

= 3,0 Hz, 2H) y 3,75 ppm (t, J = 4,4 Hz, 1H).

F. Preparación de ácido (S)-(+)-4-bencilmorfolin-5-ona-3-carboxílico



5

Este material se preparó por el mismo procedimiento indicado en Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Wright, B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2577.

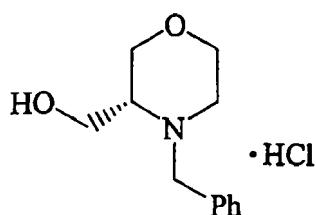
10 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 l se cargó con (S)-(+)-N-bencilserina (229 g, 1,17 mol), hidróxido sódico (58,7 g, 1,47 mol) y agua (1 l). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (170,4 g, 1,5 mol) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 4 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, el baño frío se retiró y se añadió una solución de hidróxido sódico al 30% (350 ml). Se observó desprendimiento de calor y la temperatura de reacción
15 alcanzó 29 °C. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 33 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. La refrigeración a temperatura ambiente seguido de acidificación a pH 1 con ácido clorhídrico al 37% dio como resultado la formación de un precipitado espeso de color blanco, que se aisló por filtración. La torta de filtro se suspendió en acetonitrilo (1 l), se filtró y el filtrado se concentró. El secado del sólido resultante proporcionó 68,1 g
20 (25%) de ácido (S)-(+)-4-bencilmorfolin-5-ona-3-carboxílico en forma de un sólido cristalino de color blanco.

20

$[\alpha]_{25}^D +52,3^\circ$ (c = 1,2, MeOH). $tP_f = 173-177$ °C. RMN 1H (DMSO- d_6): $\delta = 7,31$ (s, 5H), 5,25 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 3H) y 3,88 ppm (m, 3H).

G. Clorhidrato de (R)-(-)-4-bencil-3-hidroximetilmorfolina

25



Este material se preparó por el procedimiento indicado en Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Wright, B. J. Chem. Soc. PerkinTrans. 1, 1985, 2577.

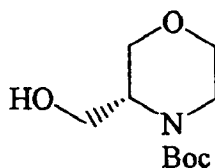
30

Un matraz de 3 bocas y 5 l se cargó con ácido (S)-(+)-4-bencilmorfolin-5-ona-3-carboxílico (102 g, 0,43 mol), trietilamina (53,3 g, 0,53 mol) y THF (1,0 l). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución 2 M de complejo borano-sulfuro de dimetilo en THF (1,6 l, 3,20 mol) al matraz de reacción. Inicialmente, la reacción fue exotérmica a 12 °C y se observó efervescencia rápida. Después de que se hubieron añadido aproximadamente 300
35 ml de la solución, la temperatura se estabilizó a 6 °C y cesó la efervescencia. La solución restante se añadió durante 1,5 h, manteniendo la temperatura a 5-6 °C. Después, la solución se calentó a temperatura ambiente y se llevó a reflujo. Después de 6 horas a reflujo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se colocó en un baño de hielo/sal. Se añadió gota a gota agua (600 ml) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. De nuevo, se observó efervescencia rápida. Después, la solución de reacción se concentró y se
40 añadió una solución 2 N de hidróxido sódico (1 l). La extracción con acetato de etilo (3 x 1 l), secando sobre $MgSO_4$, la filtración y la concentración dieron aceite de color amarillo. Este aceite se recogió en etanol (2 l) y se añadió lentamente ácido clorhídrico al 37% (200 ml). La adición del ácido dio como resultado una exotermia a 45 °C y se observó efervescencia rápida. Después de dejar reposar durante aproximadamente 10 minutos, comenzó a formarse un precipitado de color blanco. La mezcla se enfrió a 4 °C durante 3 h y los sólidos se filtraron. La torta de filtro se lavó con etanol (50 ml), después se secó al vacío durante una noche. Esto proporcionó 78,7 g (76%) de clorhidrato
45 de (R)-(-)-4-bencil-3-hidroximetilmorfolina, que se usó sin purificación adicional.

45

$[\alpha]_{25}^D -14,0^\circ$ (c = 0,15, MeOH). $tP_f = 228-230$ °C. RMN 1H (CD_3OD): $\delta = 7,52$ (m, 5H), 4,85 (d, J = 13,0 Hz 1H), 4,21 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,66-3,88 (m, 3H), 3,46 (m, 1H) y 3,20 ppm (m, 2H).

50

H. Preparación de Éster terc-butílico del ácido (R)-(-)-3-hidroxi-metilmorfolin-4-carboxílico

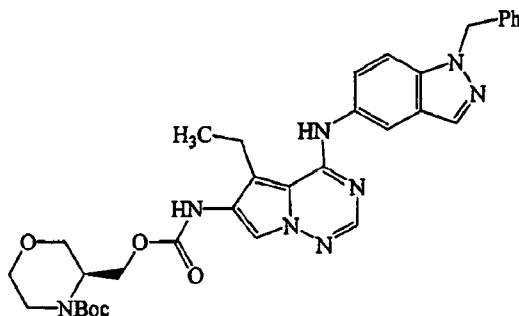
5 Se añadió clorhidrato de (S)-(-)-4-bencil-3-hidroxi-metilmorfolina (35,0 g, 0,144 mol) a una mezcla de acetato de etilo (250 ml) y solución 2 N de hidróxido sódico (200 ml), y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 minutos. Después, la fase de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄) y se filtró. Después, un matraz Parr de 500 ml se cargó con di-carbonato de di-terc-butilo (32,0 g, 0,151 mod) y el filtrado anterior. Después, el matraz se purgó con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (1,50 g, 50% húmedo, 5% paladio). Después, la mezcla se hidrogenó a 0,31 MPa
10 (45 psi) de hidrógeno hasta que cesó la captación (2-3 h). La filtración de la mezcla a través de una capa de celite y la concentración del filtrado produjo éster terc-butílico del ácido (R)-(-)-3-hidroxi-metil-morfolin-4-carboxílico con rendimiento cuantitativo. El análisis por RMN de ¹H de este material reveló la presencia de aproximadamente el 5% de di-carbonato de di-terc-butilo. Esta impureza pareció no afectar a los procedimientos químicos posteriores y el material se usó sin purificación adicional.

15 $[\alpha]_{25}^D$ - 56,2° (c = 1,0, MeOH). t_{Pf} = 78-80 °C y 208-240 °C (dos casos de endotermia). RMN de ¹H: δ = 3,71 -3,97 (m, 5H), 3,41-3,58 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (t, J = 5,3 Hz, 1H) y 1,47 ppm (s, 9H).

20 Se preparó ácido éster terc-butílico del ácido (S)-(+)-3-hidroxi-metilmorfolin-4-carboxílico de una manera similar, partiendo de D-serina, y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. $[\alpha]_{25}^D$ 58,3° (c = 1,0, MeOH). t_{Pf} = 77-79 °C. RMN ¹H: δ = 3,71-3,97 (m, 5H), 3,41-3,58 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (t, J = 5,3 Hz, 1H) y 1,47 ppm (s, 9H).

I. Preparación de ácido 3-[[[[[5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino]carbonil]oxi]metil]-4-morfolincarboxílico, (3S)-1,1-dimetiletil éster

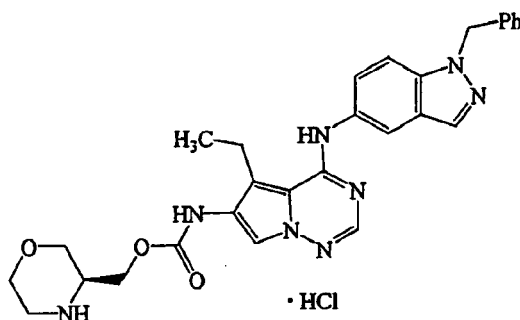
25



30 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con dioxano (200 ml), ácido 4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (14,6 g, 35,5 mmol), difenilfosforil azida (12,1 g, 41,8 mmol), trietilamina (4,40 g, 43,0 mmol) y tamices moleculares 4Å en polvo (50 g), y la suspensión resultante calentó a 50 °C durante 4 horas. Después, la temperatura aumentó a 80 °C y se añadió (R)-(-)-3-hidroxi-metilmorfollne-4-carboxilato de *terc*-butilo (15,1 g, 67,7 mmol). El calentamiento se continuó durante 4 horas más. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos/acetato de etilo, proporcionó 14,0 g
35 (63%) de ácido 3-[[[[[5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino]carbonil]oxi]metil]-4-morfolincarboxílico, (3S)-1,1-dimetiletil éster, en forma de un sólido de color blanco.

40 HPLC: T_r = 13,8 min. RMN ¹H: δ = 8,05 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,06-7,47 (m, 8H), 6,41 (s a, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,39 (m, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,23 (m, 1 H), 2,84 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H) y 1,36 ppm (t, J = 7,6 Hz, 3H).

J. Preparación de ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster, monohidrato

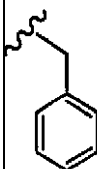
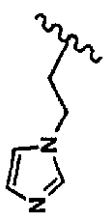
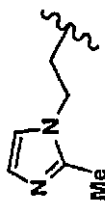
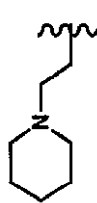




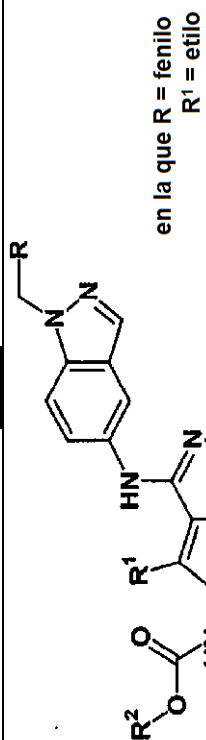
5 Se disolvió ácido 3-[[[5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino]carbonil]oxi]metil]-4-morfolincarboxílico, (3S)-1,1-dimetiletil éster (14,0 g, 22,3 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (40 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h y después se neutralizó mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración del filtrado produjeron 11,4 g de ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster, en forma de un aceite de color amarillo. Este material se disolvió de nuevo en cloruro de metileno (100 ml) y se trató con ácido clorhídrico 1 M en éter (21,7 ml, 21,7 mmol). La solución se agitó durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El secado del residuo a alto vacío (0,5 mmHg) durante una noche proporcionó 11,6 g (92%) de ácido [5-etil-4-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster, clorhidrato en forma de un sólido de color blanquecino.

20 $[\alpha]_{25}^D +6,7^\circ$ (c = 0,1, MeOH). $tP_f = >300^\circ\text{C}$. HPLC: $T_r = 9,95$ min. RMN ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 9,9$ (s a, 2H), 9,47 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49-7,98 (m, 4H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60-4,03 (m, 5H), 3,10-3,29 (m, 4H), y 1,16 ppm (t, J = 7,3 Hz, 3H). $m/z = 527$ (M+H) $^+$

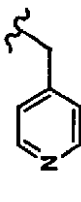
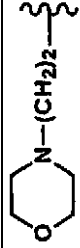
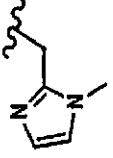
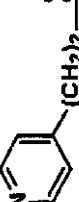
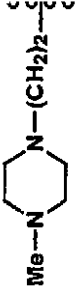
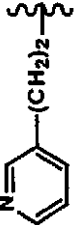
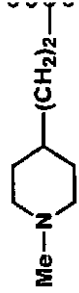

Los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se sintetizaron usando el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1.

Tabla 1

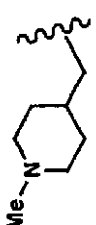
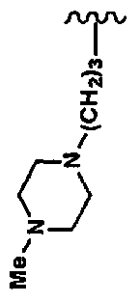

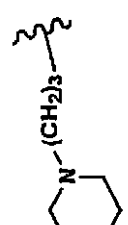
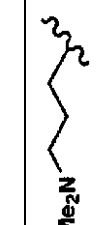
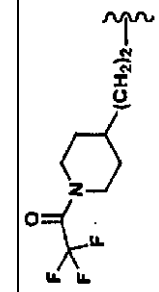
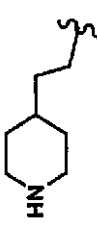
Nº Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
2		Éster bencílico del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-il]-carbámico	518	1,711
3		2-Imidazol-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-il]-carbámico	522	9,89
4		2-(2-Metil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-il]-carbámico	536	1,26 ¹
5		2-Piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-il]-carbámico	539	11,02
6		3-Piridin-3-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-il]-carbámico	547	12,34
7		3-Piridin-4-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-il]-carbámico	547	10,59



(Continúa)

Nº Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
8		Piridin-4-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	519	10,32
9		2-Morfolin-4-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	541	12,27
10		1-Metil-1H-imidazol-2-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	522	10,10
11		2-Piridin-4-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	533	9,90
12		2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	554	9,54
13		2-Piridin-3-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	533	10,33
14		2-(1-Metil-piperidin-4-il)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	10,57
15		3-(2-Metil-imidazol-1-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	550	10,41

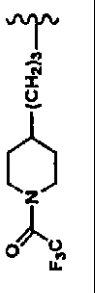
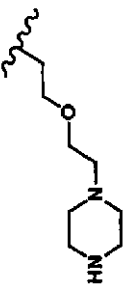
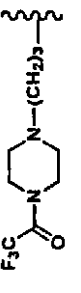

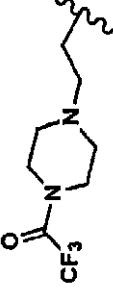
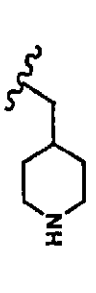
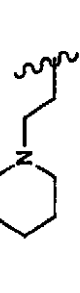
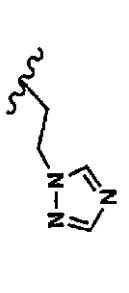
(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
16		1-Metil-piperidin-4-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	539	10,21
17		3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	568	9,53
18		2-Diisopropilamino-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	555	10,77
19		3-Piperidin-1-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	10,55
20		2-Dimetilamino-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	499	9,97
21		3-Dimetilamino-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	513	10,10
22		2-[1-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperidin-4-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	635	14,53
23		2-Piperidin-4-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	539	10,43



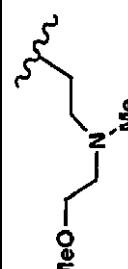

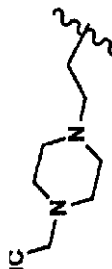
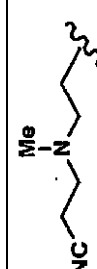
(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
24		2-Piperazin-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	540	9,37
25		3-Piperazin-1-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	554	9,51
26		2-Pirrolidin-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,34
27		2-[1,2,3]Triazol-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	523	11,07
28		3-[1,2,3]Triazol-1-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	537	11,27
29		3-[1,2,4]Triazol-1-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	537	10,78
30		2-(Dimetilamino-etoxi)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	544	9,89
31		3-Imidazol-1-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	536	10,19

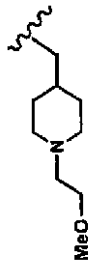
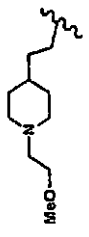
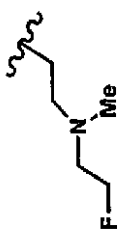


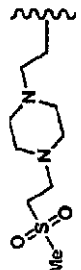


(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
32		3-[1-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperidin-4-il]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	649	14,90
33		2-(2-Piperazin-1-il-etoxi)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	584	9,48
34		3-[4-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	650	11,03
35		3-Piperidin-4-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	10,70
36		2-[4-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	636	11,13
37		Piperidin-4-il-metil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,21
38		2-Piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	538	9,84
39		2-[1,2,4]Triazol-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	523	10,58

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
40		2-Pirazol-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	522	11,76
41		2-(2-Amino-etoxi)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	515	9,88
42		2-(2-Metoxi-etoxi)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	530	11,67
43		3-Pirazol-1-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	536	12,24
44		2-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	543	10,21
45		3-Morfolin-4-il-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	555	10,12
46		2-(4-Isocianometil-piperazin-1-il)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	579	1,17 ³
47		2-[(2-Ciano-etil)-metil-amino]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	538	10,50

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
48		1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	583	10,73
49		2-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	597	10,99
50		2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	531	10,59
51		3-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	545	10,61
52		3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	567	11,16
53		2-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	646	1,15 ⁴
54		2-[4-(2-Ciano-etil)-piperazin-1-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	593	1,09 ⁵
55		2-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	599*	9,84

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
56		3-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	557	10,52
57		3-(Cianometil-metil-amino)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	538	11,02
58		2-(Cianometil-metil-amino)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	524	11,42
59		3-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	606*	10,37
60		3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	589	1,25 ³
61		2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	575	1,23 ³
62		3-[(2-Ciano-etil)-metil-amino]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	552	10,52
63		2-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	591	10,25

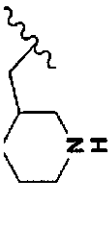

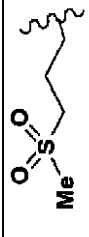
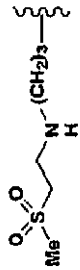


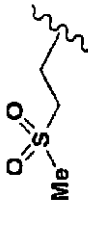
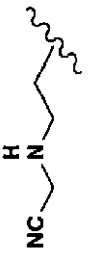
(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
64		2-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	622	1,21 ⁵
65		3-[Cianometil-(2-metanosulfonil-etil)-amino]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	630	12,32
66		2-[Cianometil-(2-metanosulfonil-etil)-amino]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	616	11,56
67		3-(4-Cianometil-piperazin-1-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	593	1,19*
68		3-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	660	10,11
69		3-[4-(2-Ciano-etil)-piperazin-1-il]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	607	10,26
70		3-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	636	2,11 ³
71		2-(1H-Imidazol-2-il)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	522	10,09

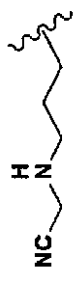
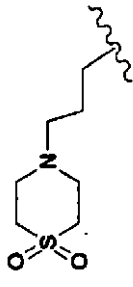
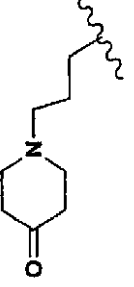
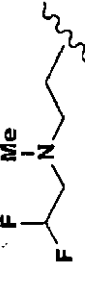
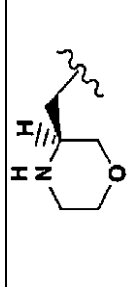

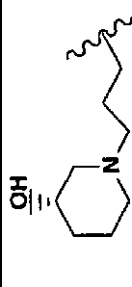
(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
72		2-(2-Metanosulfonil-etilamino)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	577	10,14
73		1-(2-Ciano-etil)-piperidin-4-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	578	1,14 ⁴
74		1-Cianometil-piperidin-4-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	564	1,25 ⁴
75		3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	569	9,94
76		1-(2-Metanosulfonil-etil)-piperidin-4-ilmetil éster de ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	631	1,23 ⁵
77		Piperidin-2-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,37
78		Éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	10,07
79		1H-Imidazol-2-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	508	10,17


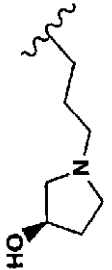
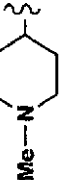

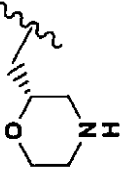
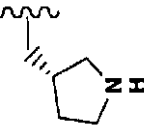
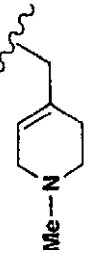
(Continúa)

Nº Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
80		Piperidin-3-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,26
81		3-(1H-Imidazol-2-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	536	10,17
82		3-Metanosulfonil-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	548	11,52
83		3-(2-Metanosulfonil-etilamino)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	591	10,27
84		(2R)-2-Pirrolidinimetil éster del ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	1,21 ³
85		(2S)-2-Pirrolidinimetil éster del ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	1,21 ³
86		2-Metanosulfonil-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	534	11,33
87		2-(Cianometil-amino)-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	510	10,19

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
88		3-(Cianometil-amino)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	524	10,27
89		3-(1,1-Dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	603	1,15 ⁵
90		3-(4-Oxo-piperidin-1-il)-propil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	567	1,11 ⁴
91		2-[(2,2-Difluoro-etil)-metil-amino]-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	549	10,44
92		(3R)-3-Morfolinimetil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	527	10,06
93		3-[(3S)-3-Hidroxi-1-pirrolidinil] propil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	555	1,15 ⁴
94		3-[(3S)-3-Hidroxi-1-piperidinil]propil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol][2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	569	1,23 ³

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
95		(3R)-3-Pirrolidinimetil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il] amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	10,15
96		3-[(3R)-3-Hidroxi-1-pirrolidinil]propil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	555	1,23 ³
97		1-Metil-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,25
98		[(2S)-1-Metil-2-pirrolidinil]metil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,31
99		(2S)-2-Morfolinimetil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	527	10,08
100		(3S)-3-Pirrolidinimetil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	10,22
101		1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-ilmetil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	537	10,34

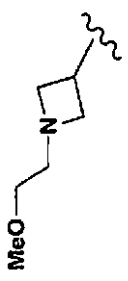
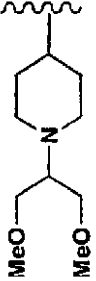
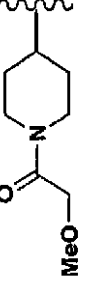

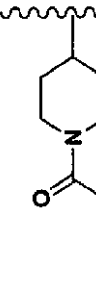
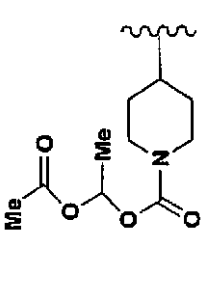
(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
102		(2R)-2-Morfolinimetil éster del ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-(1H-indazol-5-il)amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	527	10,13
103		1-(2-Ciano-etil)-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	564	10,58
104		Azetidin-3-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	483	10,01
105		1-(2-Metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	617	10,48
106		1-Cianometil-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	550	11,13
107		1-Isopropil-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	10,71
108		1-propil-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	10,88
109		1-Acetil-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	11,33

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
110		1-Etil-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	539	10,24
111		1-Alil-piperidin-4-il éster del ácido[4-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	551	10,48
112		Tetra hidro-piran-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	512	12,26
113		1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	555	10,17
114		[(3R)-1-Metil-3-pirrolidinil]metil éster del ácido [5-etil-4-[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,43
115		1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	569	10,63
116		Piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	497	9,75

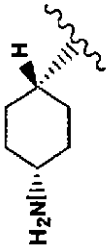
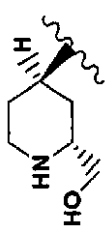
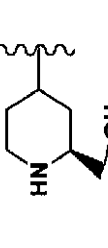
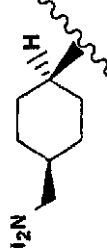
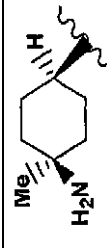
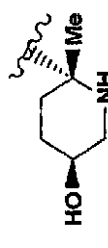
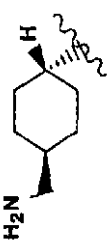
(Continúa)

Nº Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
117		1-(2-Metoxi-etil)-azetidín-3-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazín-6-il]-carbámico	541	10,34
118		1-(2-Metoxi-1-metoximetil-etil)-piperidín-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazín-6-il]-carbámico	613	11,13
119		1-(2-Metoxi-acetil)-piperidín-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazín-6-il]-carbámico	583	11,40
120		Éster metílico del ácido 4-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazín-6-il]carbamoiloxi]-piperidín-1-carboxílico	569	12,71
121		1-(2-Hidroxi-acetil)-piperidín-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazín-6-il]-carbámico	569	10,88
122		1-Acetoxi-etil éster del ácido 4-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazín-6-il]carbamoiloxi]-piperidín-1-carboxílico	641	13,43

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
123		1-Acetoxi-1-metil-etil éster del ácido 4-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilcarbamoiloxi]-piperidin-1-carboxílico	655	13,75
124		1-Hidroxi-piperidin-4-il éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	527	10,33
125		<i>trans</i> -4-Aminociclohexil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,15
126		(3R)-3-Piperidinil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	10,08
127		5-Metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido 4-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilcarbamoiloxi]-piperidin-1-carboxílico	667	13,36
128		(3S)-3-Piperidinil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	511	10,13

(Continúa)

N° Ej	R ²	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
129		<i>cis</i> -4-Aminociclohexil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	525	10,14
130		(2R,4R)-2-(Hidroximetil)-4-piperidinil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	541	9,89
131		(2S)-2-(Hidroximetil)-4-piperidinil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	541	9,85
132		<i>cis</i> -4-(Aminometil)ciclohexil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	539	10,47
133		<i>cis</i> -4-Amino-4-metilciclohexil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	539	10,32
134		[(2R,4R)-4-(Hidroxi-2-piperidinil)metil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	541	9,71
135		<i>trans</i> -4-(Aminometil)ciclohexil éster del ácido [5-etil-4-[[[(1-fenilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	539	10,56

A menos que se indique otra cosa, los tiempos de retención de HPLC se determinaron usando una columna Hypersil BDS C18 con un tiempo de gradiente de 15 minutos. Columna ¹YMCTurboPack Pro con un gradiente de 2 minutos. Columna ²YMC S5 ODS con un gradiente de 4 minutos. Columna ³YMC Xterra ODS con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁴YMC ODS-A C18 con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁵YMC C 18 S5 con un gradiente de 2 minutos.

5 Los datos de EM marcados con un con "" fueron [M+2H].

Los siguientes compuestos, en los que R es como se define en la Tabla, se prepararon utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 2

10

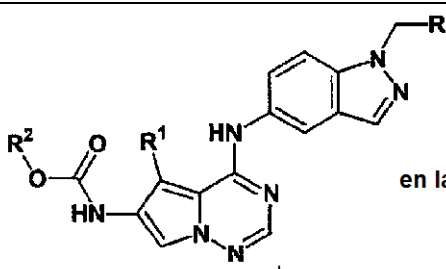
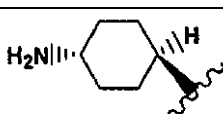
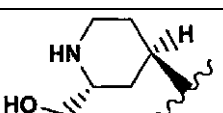
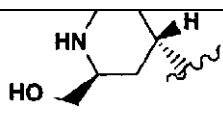
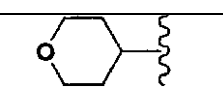
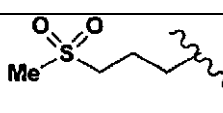
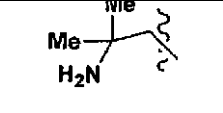
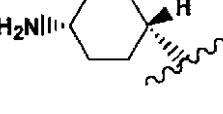
Nº Ej	R	Nombre de Compuesto	M+H	Tiempo de retención de HPLC (min)
136		Ácido [5-etil-4-[[1-(2-oxazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	518	6,70
137		Ácido [5-etil-4-[[1-(2-tienilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	533	9,70
138		Ácido [5-etil-4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	545	10,21
139		Ácido [5-etil-4-[[1-(4-tiazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	534	7,98
140		Ácido [5-etil-4-[[1-(3-tienilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	533	9,68
141		Ácido [5-etil-4-[[1-(1-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	528	7,14
142		Ácido [5-etil-4-[[1-(2-tiazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	534	8,21
143		Ácido [5-etil-4-[[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	528	6,74
144		Ácido [5-etil-4-[[1-(pirazinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	529	7,46

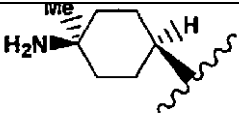
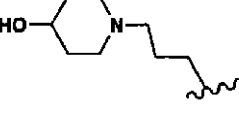
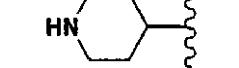
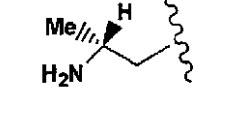
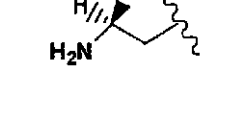
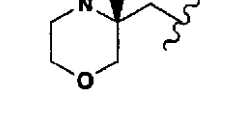
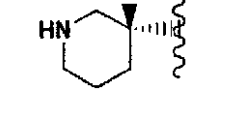
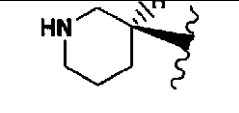
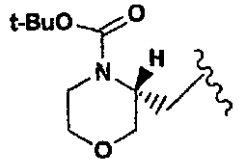
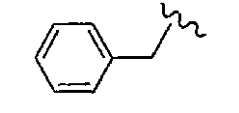
A menos que se indique otra cosa, los tiempos de retención de HPLC se determinaron usando una columna Hypersil BDS C18 con un tiempo de gradiente de 15 minutos. Columna ¹YMC TurboPack Pro con un gradiente de 2 minutos. Columna ²YMC S5 ODS con un tiempo de gradiente de 4 minutos. Columna ³YMC Xterra ODS con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁴YMC ODS-A C18 con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁵YMC C18 S5 con un gradiente de 2 minutos.

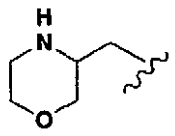
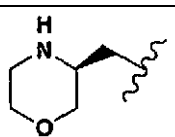
Los siguientes compuestos, en los que R² es como se define en la Tabla 3, se prepararon utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo.

10

Tabla 3

Nº Ej.	R ²	Nombre del Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
 <p>en la que R = 3-fluoro-fenilo R¹ = metilo</p>				
145		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-aminociclohexil éster	529	10,19
146		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster	545	9,84
147		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster	545	9,85
148		Ácido {4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, tetrahidro-piran-4-il éster	516	11,87
149		Ácido [4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-metanosulfonyl-propil éster	552	11,19
150		Ácido [4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 2-amino-2-metil-propil éster	503	10,06
151		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-aminociclohexil éster	529	10,09

Nº Ej.	R ²	Nombre del Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
152		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, cis-4-amino-4-metil-ciclohexil éster	543	10,24
153		Ácido {4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propil éster	573	9,85
154		Ácido {4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, piperidin-4-il éster	515	9,97
155		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil) metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-aminopropil éster	489	9,80
156		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil) metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-aminopropil éster	489	9,83
157		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil) metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster	531	2,48 ²
158		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-piperidinil éster	515	10,04
159		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-piperidinil éster	515	9,97
160		Ácido 3-[[[[[4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]-5-metilpirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino]carbonil]oxi]metil]-4-morfolincarboxílico, (3S)-1,1-dimetiletil éster	631	3,42 ²
161		Éster bencílico del ácido {4-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	522	3,48 ²

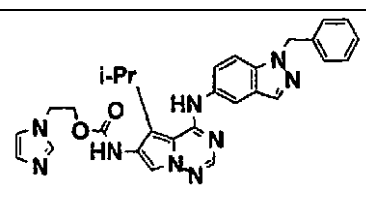
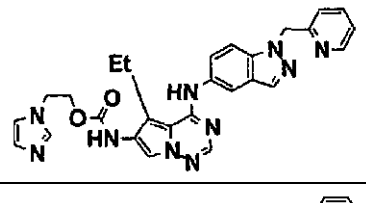
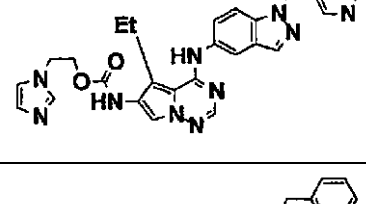
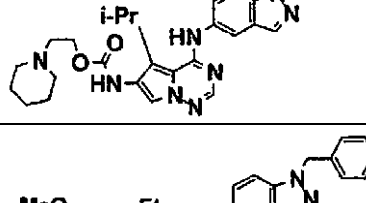
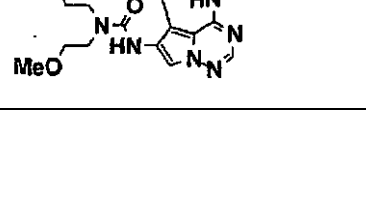
Nº Ej.	R ²	Nombre del Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
162		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil- pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-morfolinilmetil éster	531	1,97 ²
163		Ácido [4-[[1-(3-fluorofenil) metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-morfolinilmetil éster	531	1,97 ²

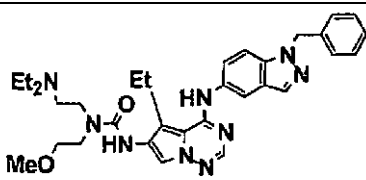
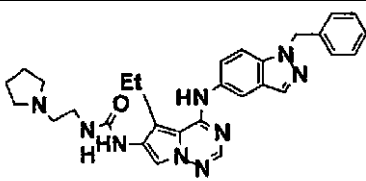
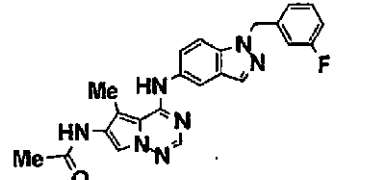
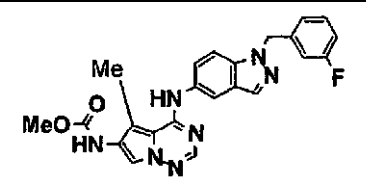
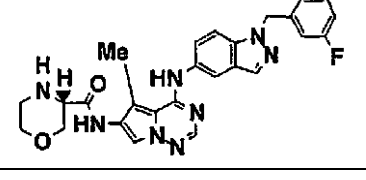
A menos que se indique otra cosa, los tiempos de retención de HPLC se determinaron usando una columna Hypersil BDS C18 con un tiempo de gradiente de 15 minutos. Columna ¹YMCTurboPack Pro con un gradiente de 2 minutos. Columna ²YMC S5 ODS con un gradiente de 4 minutos. Columna ³YMC Xterra ODS con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁴YMC ODS-A C18 con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁵YMC C18 S5 con un gradiente de 2 minutos.

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 4

10

Nº Ej	Estructura	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
164		2-Imidazol-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	536	2,36 ²
165		2-Imidazol-1-il-etil éster del ácido [5-etil-4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	523	2,04 ²
166		2-Imidazol-1-il-etil éster del ácido [5-etil-4-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	523	1,64 ²
167		2-Piperidin-1-il-etil éster del ácido [4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico	553	2,93 ²
168		3-[4-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-1,1-bis-(2-metoxi-etil)-urea	543*	12,36

Nº Ej	Estructura	Nombre de Compuesto	[M+H]	Tiempo de retención de HPLC (min)
169		3-[4-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-1-(2-dietilamino-etil)-1-(2-metoxi-etil)-urea	584	11,08
170		1-[4-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)-5-etil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea	524	10,00
171		N-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrol-2,1-f}[1,2,4]triazin-6-il}-acetamida	430	2,45
172		Éster metílico del ácido N-{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrol-2,1-f}[1,2,4]triazin-6-il}-carbámico	446	2,46 ²
173		{4-[1-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrol-2,1-f}[1,2,4]triazin-6-il}-amida del ácido morfolin-3-carboxílico	501	1,97 ²

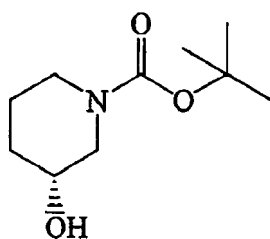
A menos que se indique lo contrario, los tiempos de retención de HPLC se determinaron usando una columna Hypersil BDS C18 con un tiempo de gradiente de 15 minutos. Columna ¹YMCTurboPack Pro con un gradiente de 2 minutos. Columna ²YMC S5 ODS con un gradiente de 4 minutos.

5 ³YMC Xterra ODS con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁴YMC ODS-A C18 con un gradiente de 2 minutos. Columna ⁵YMC C18 S5 con un gradiente de 2 minutos.

10 Los procedimientos generales utilizados para la preparación de algunos de los intermedios se indican a continuación.

Ejemplo 174

15 **Procedimiento A: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-(+)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico.**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con clorhidrato de (R)-(+)-3-piperidinol (0,52 g, 3,77 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,99 g, 4,53 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml). Se añadió trietilamina (1,09 g, 10,8 mmol) y la

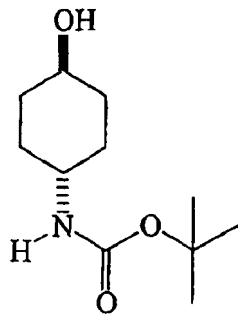
solución se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 0,76 g (100%) de éster terc-butílico del ácido (R)-(+)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite de color pardo claro.

- 5 $[\alpha]_{25}^D - 21,6^\circ$ (c = 0,1, MeOH). RMN ^1H : $\delta = 3,75$ (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,17 (s a, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,53 (m, 2H) y 1,45 ppm (s, 9H). m/z = 102 (M-C₅H₈O₂ + H)⁺

Los siguientes derivados se sintetizaron a partir de los aminoalcoholes correspondientes disponibles en el mercado, usando el procedimiento anterior: Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbámico

10

Procedimiento B: Preparación de Éster terc-butílico del ácido trans-4-hidroxiclohexilcarbámico.



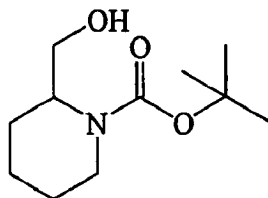
- 15 Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (25,0 g, 0,17 mol), dicarbonato de di-terc-butilo (40,8 g, 0,19 mol) e hidróxido sódico (20,1 g, 0,05 mol). Se añadieron agua (250 ml) y 1,4-dioxano (250 ml) y comenzaron a agitarse. Después de agitar durante 4 h, el dioxano se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (750 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración produjeron 30,6 g
- 20 (74%) de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxiclohexilcarbámico en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : $\delta = 4,38$ (s a, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (s a, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (m, 2H) y 1,16 ppm (m, 2H). m/z = 116 (M-C₅H₈O₂ + H)⁺

- 25 Los siguientes derivados se sintetizaron a partir de los aminoalcoholes correspondientes disponibles en el mercado usando el procedimiento anterior: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-carboxílico, Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]piperazin-1-carboxílico.

Procedimiento C: Preparación de Éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico.

30



- 35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 2-hidroximetilpiperidina (1,0 g, 8,7 mmol), bicarbonato sódico (1,24 g, 14,8 mmol) y 15 ml de una solución 1:1 de dioxano y agua. Esta solución se agitó rápidamente según se añadía dicarbonato de di-terc-butilo (2,84 g, 13 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. Una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo se añadió al residuo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La suspensión se filtró y se concentró, dando un aceite transparente que después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Esto proporcionó 1,56 g (84%) de éster
- 40 terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

t_F = 72-73 °C. RMN ^1H $\delta = 4,28$ (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,39 (s, 1H) y 1,76-1,30 ppm (m, 15H). m/z = 116 (M-C₅H₈O₂+H)⁺.

- 45 Los siguientes derivados se sintetizaron a partir de los aminoalcoholes correspondientes disponibles en el mercado usando el procedimiento anterior: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxílico, Éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico, Éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico.

Los siguientes alcoholes se sintetizaron mediante los procedimientos de la bibliografía dados

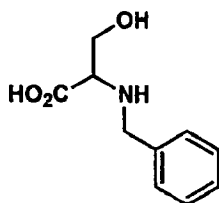
- 1-Imidazoleetanol y 1-Pirazoleetanol: Banfl, A.; Sala, A.; Soresinetti, P.A.; Russo, G. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 215.
- 5 4-Metil-1-piperazinetanol: Cymerman-Cralg, J.; Harrison, R.J.; Tate, M.E.; Thorp, R.H.; Ladd, R. Aust. J. Chem. 1956, 9 89.
- 4-Morfolinpropanol: Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 761.
- 2-(2-Hidroxietil)imidazol: Lawson, J. Keith, J.R. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3398.
- 10 Éster terc-butílico del ácido [2-(2-hidroxietoxi)etil]carbámico: Greenwald, R.B.; Choe, Y.H.; Conover, C.D.; Shum, K.; Wu, D.; Royzen, M. J. Med Chem. 2000, 43, 475.
- (S)-2-Hidroximetilmorfolina y (R)-2-hidroximetilmorfolina: Berg, S.; Larsson, L.; Renilo, L.; Ross, S.B.; Thorberg, S.; Thorell-Svantesson, G. J. Med. Chem. 1998, 41, 1934. Estos aminoalcoholes se convirtieron en éster terc-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (R)-2-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico mediante el Procedimiento A anterior.
- 15 *cis*-4-Amino-4-metilciclohexanol: Gelotte, K. O.; Surrey, A. R. Patente de Estados Unidos 3.895, 036, 1975. Este aminoalcohol se convirtió en éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-1-metilciclohexilcarbámico mediante el Procedimiento A anterior. Éster terc-butílico del ácido 4-(3-hidroxi-propil)piperldin-1-carboxílico: Egbertson, M.S.; Chang, C. T.-C., Duggan, M. E.; Gould, R. J.; Halczenko, W.; Hartman, G. D.; Laswell, W. L.; Jynch, J. J.; Lynch, R. J.; Manno, P. D.; Naylor, A. M.; Prugh, J. D.; Ramkit, D. R.; Sitko, G. R.; Smith, R. S.; Turchi, L. M.; Zhang, G.
- 20 J. Med Chem. 1994, 37, 2537.
- 1-(2-Hidroxietil)-1,2,4-triazol: Aisworth, C.; Jones, R. G. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 621.
- 2-Hidroximetil-1-metilimidazol: Hay, M.P.; Wilson, W.R.; Denny, W.A. Tetrahedron 2000, 56, 645.
- (R)-3-Hidroximetilpirrolidina y (S)-3-Hidroximetilpirrolidina: Culbertson, T.P.; Domagala, J.M.; Nichols, J.B.; Priebe, S.; Skeeane, R.W. J. Med. Chem. 1987, 30, 1715. Estos aminoalcoholes se convirtieron en éster terc-butílico del ácido (R)-3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico mediante el Procedimiento A anterior.
- 25 (S)-(-)-3-Hidroxipiperidina: Olsen, R.K.; Bhat, K.L.; Wardle, R.B.; Hennen, W.J.; Kini, G.D. J. Org. Chem. 1985, 50, 896. Este aminoalcohol se convirtió en éster terc-butílico del ácido (S)-(-)-3-hidroxipiperldin-1-carboxílico mediante el Procedimiento A anterior.

30 El procedimiento general indicado a continuación puede usarse para preparar los compuestos descritos en los Ejemplos 1, 92, 136-144, 157, 162 y 163.

Ejemplo 175

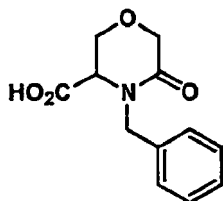
35

A. Preparación de N-bencil-serina

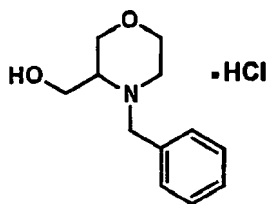


A

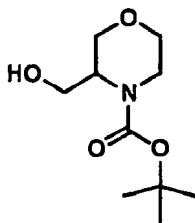
- 40 En un recipiente de reacción se añadió clorhidrato del éster metílico de serina sólido (1 equiv.). Se añadió metanol (2,85 vol) y comenzó a agitarse. Se añadió trietilamina (1 equiv.) durante 10 min, mientras se mantenía temperatura a 14 ~ 18 °C. La agitación se continuó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió benzaldehído (1 equiv.) durante 15 min mientras se mantenía la temperatura entre 11 - 15 °C. La reacción se mantuvo durante 30 min a 8 - 12 °C. Se añadió borohidruro sódico (4 equiv.) durante 2 h mientras se mantenía la temperatura a 10-20 °C. La reacción se mantuvo durante 30 min a 14 ~ 16 °C. En un matraz separado, se añadieron metanol (1,15 vol) y agua (1,72 vol). Se añadió hidróxido sódico, 50% p/p en agua (3 equiv.) y la solución resultante se enfrió a 15 °C. la base de Schiff se transfirió a esta mezcla durante 1 h manteniendo la temperatura interna entre 16-22 °C. Se añadió agua (1,72 vol), seguido de HCl concentrado, 12,2 M en agua (2,67 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a 15 - 25 °C para ajustar el pH a 9,5. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con dos porciones de agua (0,58 vol). Las porciones acuosas combinadas se lavaron dos veces con acetato de etilo (5,75 vol). La mezcla se enfrió de 25 °C a 15 °C y se añadió HCl concentrado, 12,2 M en agua (0,89 equiv.), hasta que el pH de la mezcla alcanzó 6,5, mientras se mantenía la temperatura entre 17-22 °C. La mezcla se mantuvo durante 15 - 25 h a 5 °C y después los sólidos se recogieron en un embudo de filtro. La torta de filtro se lavó con dos porciones de agua (1,43 vol) y dos porciones de heptano (1,43 vol). El sólido húmedo se transfirió una bandeja de secado y se
- 55 secó a 45 °C durante 21 h, proporcionando el producto.

B. Preparación del compuesto B**B**

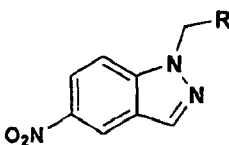
- 5 En un reactor se cargó N-bencil-serina (1 equiv.) y THF (6,1 vol). La solución resultante se enfrió a 0 ± 5 °C y se añadió una solución preenfriada (0-5 °C) de carbonato potásico (3 equiv.) en agua (6,1 vol). Después, se añadió cloruro de cloroacetilo (1,4 equiv.) mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción bifásica se envejeció durante 30 min a 0 ± 5 °C. Después del envejecimiento, la mezcla se muestreó para análisis por HPLC. Si más se presentó más del 6 por ciento en área de N-bencil-serina
- 10 restante, se añadió más cantidad de cloruro de cloroacetilo de acuerdo con la siguiente fórmula: por cada 10 por ciento en área de N-bencil-serina, añadir 0,12-0,15 equivalentes de cloruro de cloroacetilo. Si fuera necesaria una carga más de cloruro de cloroacetilo, permitir que la mezcla envejezca durante 30 min más después de la carga, y volver a muestrear. Después de que se haya completado la especificación para completar la reacción, cargar hidróxido sódico 50% en peso mientras se mantiene la temperatura interna entre 5 y 10 °C hasta que el pH permanece constante $>13,5$. La reacción la consideró completa cuando el análisis por HPLC mostró <1 de área porcentual (combinada) de los intermedios. La mezcla se calentó a 25 °C y se añadió heptano (2 vol). La mezcla se agitó rápidamente durante 10 min y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica se descartó, y la fase acuosa enriquecida se trató de nuevo con heptano (3 vol). Después de agitar rápidamente durante 10 min, se dejó que las fases se asentaran y la fase orgánica se descartó. La porción acuosa enriquecida se enfrió a $-5-0$ °C y se
- 15 añadió 37% en peso de ácido clorhídrico (ac.) mientras se mantenía la temperatura del lote <10 °C hasta pH <2 . La suspensión resultante se mantuvo a $-10-0$ °C durante un mínimo de 4 h. Después, la suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 4,6 vol) preenfriada (3-7 °C). La torta de filtro se secó al vacío a 40-45 °C para proporcionar el producto deseado.

25 C. Preparación de clorhidrato de (4-bencil-morfolin-3-il)]-metanol**C**

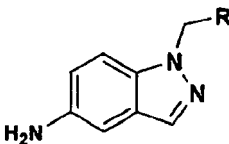
- A una mezcla agitada del compuesto B (1 equiv.) en THF seco (16 vol), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trietilamina (1,2 equiv.). A esta mezcla se le compleja borano-sulfuro de metilo (7,5 equiv.) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a reflujo (65 °C) en una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 h. La mezcla se enfrió y se añadió lentamente MeOH (1,39 vol). La temperatura interna se mantuvo por debajo de 25 °C durante la adición. A la mezcla resultante se le añadió agua (4,2 vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se
- 35 concentró al vacío y se diluyó con hidróxido sódico acuoso 2 N (4,6 equiv.) y agua (1,8 vol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 7 vol). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con una solución acuosa al 20% de cloruro sódico (4,2 vol). Después, los extractos de acetato de etilo se concentraron al vacío, dando un aceite en bruto. El aceite se diluyó con acetato de etilo (10,2 vol) y metanol (0,5 vol). A esta solución se le añadió gota a gota cloruro trimetilsililo (0,6 vol) hasta que el pH de la solución fue ácido. La temperatura del lote durante la adición de cloruro de trimetilsililo se mantuvo por debajo de 20 °C. Al final de la adición, la mezcla se enfrió a 0 °C durante 2 h y el precipitado se recogió por filtración para, dando producto deseado.
- 40

D. Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(hidroximetil)-morfolin-4-carboxílico**D**

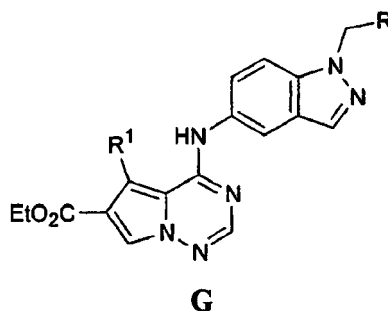
- 5 Una mezcla de clorhidrato de (4-bencil-morfolin-3-il)-metanol (1 equiv.), K_3PO_4 acuoso (2,5 equiv.) y EtOAc se agitó hasta que fue homogénea. La fase de EtOAc se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc recién preparado. Las fases combinadas de EtOAc se cargaron en un matraz que contenía $Pd(OH)_2$ al 20t% en peso/C (0,06 equiv.). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1 equiv.). La mezcla se hidrogenó durante 4 h a 0,1 MPa (15 psi). Después de
- 10 comprobar que se había completado por HPLC, la mezcla se filtró a través de Celite. El producto se cristalizó en ciclohexano (7-10 volúmenes), proporcionando el compuesto del título.

E. Preparación del indazol**E**

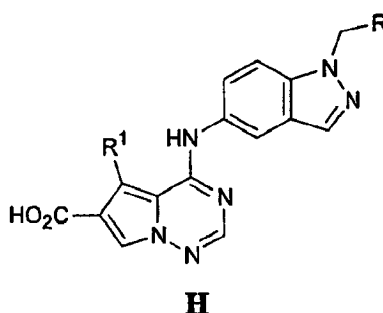
- 15 Se calentaron 5-nitro indazol (1 equiv.), carbonato de cesio (1,1 equiv.) y DMF (5 vol) a 70-80 °C. El bromuro adecuado RCH_2Br (1 equiv.) se cargó durante 75 min. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. Las sales se filtraron y la torta se lavó con DMF (2,7 vol). El producto se cristalizó cargando agua (1,35 a 1,45 vol) entre 15-21 °C. La suspensión de cristal se dejó reposar durante 4 h, los cristales se filtraron y se lavaron con una mezcla 2:1
- 20 DMF:agua (2,1 vol), agua (2 vol) y finalmente una mezcla 3:1 de acetonitrilo frío:agua (1,5 vol). La torta húmeda se secó a 45 °C, proporcionando el producto E.

F. Preparación de la indazol amina**F**

- 25 El indazol E (1 equiv.) se cargó en el hidrogenador, se añadió THF (8 vol) se hidrogenó a 0,1 MPa (15 psi) entre 30-40 °C. La mezcla de reacción se dejó reposar durante ~1 h (m.p. <3% por HPLC), se enfrió a 25 °C y el catalizador se filtró y se lavó con THF (0,9 vol). La mezcla de reacción se transfirió a otro recipiente, se aclaró de nuevo con THF (0,4 vol), se destiló atmosféricamente al volumen deseado (5,5 vol) y se añadió heptano (15 vol). La mezcla de reacción se mantuvo entre 47-60 °C durante 1 h. La suspensión se enfrió durante 1,5 h a 18-23 °C. La suspensión se dejó reposar durante 1 h, se filtró, se lavó con THF/heptano (1:4, 10 vol) y se secó en un horno a 45 °C.
- 30

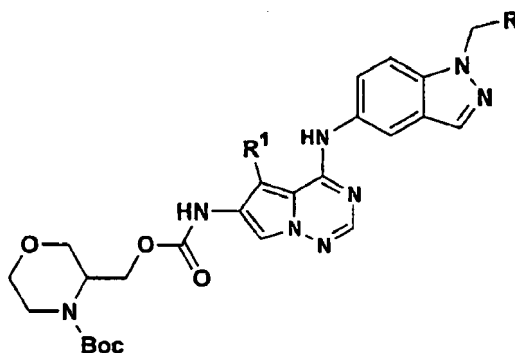
G. Preparación del éster

- 5 Un matraz de 3 bocas se cargó con éster etílico del ácido 5-alkil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (1 equiv.) y tolueno seco (15 vol). Se añadió POCl₃ (1,2 equiv.) en una porción, seguido de adición lenta de diisopropiletilamina (1,1 equiv.) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. La suspensión resultante se calentó a 111 °C durante 24 h, volviéndose homogénea a aproximadamente 80 °C. La reacción se controló por HPLC después de interrumpir con MeNH₂ 2 M/THF (mezcla de reacción 10 µl, 20 µl de MeNH₂/THF en 200 µl de acetonitrilo). Después de que se completara, la reacción se enfrió a -2 °C y se añadió a una solución de K₂HPO₄ (4 equiv.) en H₂O (16 vol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a -22 °C. La suspensión clara resultante se filtró a través de una capa de celite y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con K₂HPO₄ al 23,5% en peso en H₂O (3 vol), seguido de agua (2,5 vol). La solución se filtró y se concentró calentando en un intervalo de temperatura de 22 °C a 58 °C; continuando hasta que la proporción de HPLC de tolueno con respecto al éster de partida sea 26-36%. La mezcla de reacción se enfrió de 58 °C a 40 - 50 °C. A la suspensión resultante se le añadió el indazol F (0,988 equiv.) y después se añadió diisopropiletilamina (1,1 equiv.). La reacción se calentó a 70-80 °C y se dejó reposar a esta temperatura hasta que se mostró completa por HPLC. Después, se enfrió a 55 °C y se añadió alcohol isopropílico (15,5 vol). La mezcla de reacción se enfrió de 55 °C a 22 °C durante un periodo de 1,8 ~ 2,2 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con alcohol isopropílico frío (5,5 vol) y se secó al vacío por debajo de 50 °C, proporcionando el producto.

H. Preparación del ácido

- 25 Un matraz equipado con un agitador mecánico se cargó con el éster **G** (1 equiv.), THF (4 vol) y MeOH (2,5 vol). La suspensión se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente una solución al 50% de NaOH (5,3 equiv.), manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La solución resultante se calentó a 60 °C durante 4 h, después se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se cargó con THF (7 vol) y se añadió lentamente HCl concentrado (9,95 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 35 °C a pH 3. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró. La torta de filtro se lavó con H₂O (3 x 5 vol) y se secó sobre en filtró durante 1 h. La torta se lavó con heptano (1 vol) y se secó al vacío a 50 °C, proporcionando el producto.

I. Preparación del carbamato protegido

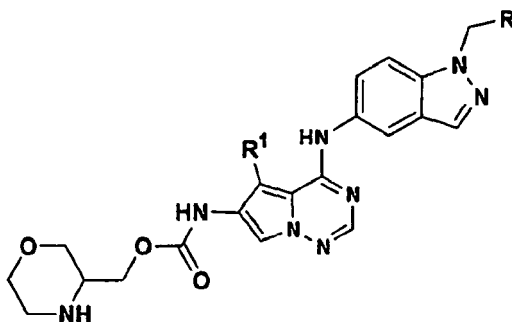


I

- 5 Un matraz se cargó con el ácido carboxílico H (1 equiv.) y tolueno (15 vol). El agua residual se retiró por destilación azeotrópica y se analizó el contenido en agua del sobrenadante (KF: <200 ppm en agua). Después, el matraz se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-metil-morfolin-4-carboxílico (0,96 equiv.) a -77 °C. Se añadieron trietilamina (1,2 equiv.) y difenilfosforilazida (1,2 equiv.) entre 77-85 °C. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con THF (15 vol) y se lavó con K₂CO₃ al 10% (10 vol), NaCl saturado (10 vol) y agua (10 vol) respectivamente. El extracto orgánico enriquecido se filtró puliendo y se destiló a presión atmosférica hasta que la temperatura del recipiente fue >100 °C. El volumen final se ajustó a 15 volúmenes añadiendo cuando fue necesario. La mezcla se enfrió a 80 °C, se añadió agua (1 equiv.) y el producto se cristalizó. La suspensión se enfrió a 25 °C durante 1 h y se dejó reposar durante 17 h. El sólido se recogió por filtración y la torta de filtro se aclaró con tolueno (2 x 2 vol). El sólido se secó al aire durante una noche y después se secó al vacío a 50 °C, dando el producto.

15

J. Preparación del carbamato

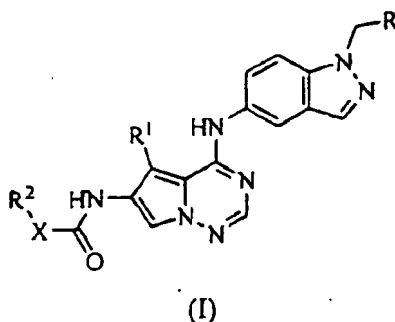


J

- 20 Un matraz se cargó con el carbamato I (1 equiv.), agua (7 vol), metanol (1 vol) y una solución concentrada de HCl (5 equiv.). La suspensión se calentó a 70 °C y se dejó reposar a esta temperatura hasta la conversión completa del producto deseado según HPLC. Después de que se completara, se cargó agua (3 vol) en la mezcla de reacción caliente y se enfrió la mezcla a 45-55 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 6 vol). Se cargaron acetato de etilo (10 vol), metanol (2-3 vol) y butilhidroxianisol (2,7% en peso) en la fase acuosa aislada. Usando una solución al 50% de NaOH, el pH de la mezcla se ajustó a pH 9-13. Se dejó que las fases se separaran.
- 25 La fase orgánica enriquecida de producto se recogió y se añadió agua (10 vol) en la mezcla a 55-60 °C en 15-30 min. La mezcla se mantuvo a 55-60 °C durante 30 min después de la adición de agua y después se enfrió a 19-25 °C durante 1 h. El producto se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 3 vol). La torta de filtro se suspendió de nuevo con acetato de etilo (15 vol) y se añadió butilhidroxianisol (2,7% en peso). La suspensión resultante se destiló a presión atmosférica. El volumen de la mezcla se ajustó a 8-10 volúmenes mientras se mantenía la temperatura a 74-78 °C. La temperatura se enfrió a 19-25 °C durante una hora. El sólido se recogió por filtración y la torta de filtro se aclaró con acetato de etilo (2,2 vol). El sólido se secó al vacío a 45 °C, proporcionando el compuesto deseado.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

- 5 R se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo
 sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido; o R² puede estar ausente;
 10 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, S, C(R³)₂, C(R³)₃, NR³, y N(R³)₂; y
 R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo,
 arilo sustituido, aralquilo, heterociclo y heterociclo sustituido;
 en el que el alquilo sustituido está sustituido con uno a cuatro sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente
 independientemente entre el grupo que consiste en halo; hidroxilo; alcoxi; oxo; alcanilo; arilo; arilo; arilo; arilo;
 15 alquilamino; arilamino; aralquilamino; amino disustituido, en el que los sustituyentes de amino se seleccionan
 independientemente entre alquilo, arilo y aralquilo; alcanilamino; aroilamino; aralcanilamino; alcanilamino
 sustituido; arilamino sustituido; aralcanilamino sustituido; tiol; alquiltio; ariltio; aralquiltio; alquiltionio; ariltionio;
 aralquiltionio; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; aralquilsulfonilo; sulfonamido; sulfonamido sustituido; nitro; ciano;
 20 carboxi; carbamilo; carbamilo sustituido, en el que los sustituyentes en el nitrógeno se seleccionan
 independientemente entre alquilo, arilo y aralquilo; CONHalquilo; CONHarilo; CONHaralquilo; alcocarbonilo;
 arilo; arilo sustituido; guanidino; heterociclo; y heterociclo sustituido; en que cada sustituyentes está
 opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;
 en el que el cicloalquilo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionándose cada
 sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo; hidroxilo; alcoxi; oxo; alcanilo; arilo;
 25 alcanilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo;
 alquilamino; arilamino; aralquilamino; amino disustituido, en el que los sustituyentes de amino
 se seleccionan independientemente entre alquilo, arilo y aralquilo; alcanilamino; aroilamino; aralcanilamino;
 alcanilamino sustituido; arilamino sustituido; aralcanilamino sustituido; tiol; alquiltio; ariltio; aralquiltio;
 alquiltionio; ariltionio; aralquiltionio; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; aralquilsulfonilo; sulfonamido; sulfonamido
 sustituido; nitro; ciano; carboxi; carbamilo; carbamilo sustituido, en el que los sustituyentes en el nitrógeno se
 30 seleccionan independientemente entre alquilo, arilo y aralquilo; CONHalquilo; CONHarilo; CONHaralquilo;
 alcocarbonilo; arilo; arilo sustituido; guanidino; heterociclo; y heterociclo sustituido; en el que cada sustituyente
 están opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;
 en el que el arilo sustituido está sustituido con uno a cuatro sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente
 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alqueno sustituido, alqueno, alqueno
 35 sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo,
 alcanilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo; arilo;
 alquilamino; arilamino; aralquilamino; amino disustituido, en el que los sustituyentes de amino se seleccionan
 independientemente entre alquilo, arilo y aralquilo; alcanilamino; aroilamino; aralcanilamino; alcanilamino
 sustituido; arilamino sustituido; aralcanilamino sustituido; tiol; alquiltio; ariltio; aralquiltio;
 40 alquiltionio; ariltionio; aralquiltionio; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; aralquilsulfonilo;
 sulfonamido; sulfonamido sustituido; nitro; ciano; carboxi; carbamilo; carbamilo sustituido, en el que los
 sustituyentes en el nitrógeno se seleccionan independientemente entre alquilo, arilo y aralquilo; CONHalquilo;
 CONHarilo; CONHaralquilo; alcocarbonilo; arilo; arilo sustituido; guanidino; heterociclo; y heterociclo sustituido;
 en el que cada sustituyente está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;
 50 y solvatos, diastereómeros, enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es arilo o arilo sustituido, y R¹ es un grupo alquilo C₁₋₄.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que X es -O-, y R² es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo,

o heterociclo sustituido.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es fenilo o fenilo sustituido, y R¹ es metilo o etilo.

5

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 10 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
- 10 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-pirrolidinilmetil éster;
- 10 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-pirrolidinilmetil éster;
- 15 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-morfolinilmetil éster;
- 15 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]propil éster,
- 15 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-[(3S)-3-hidroxi-1-piperidinil]propil éster;
- 20 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-pirrolidinilmetil éster,
- 20 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]propil éster;
- 25 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(2S)-1-metil-2-pirrolidinil]metil éster;
- 25 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-morfolinilmetil éster;
- 30 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(3S)-3-pirrolidinil]metil éster,
- 30 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-morfolinilmetil éster;
- 35 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(3S)-1-metil-3-pirrolidinil]metil éster,
- 35 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-aminociclohexil éster;
- 40 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-piperidinil éster;
- 40 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-piperidinil éster;
- 40 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, *cis*-4-aminociclohexil éster,
- 45 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,
- 45 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,
- 45 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, *cis*-4-(aminometil)ciclohexil éster;
- 50 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, *cis*-4-amino-4-metilciclohexil éster,
- 50 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, [(2R,4R)-4-(hidroxi-2-piperidinil)]metil éster,
- 55 ácido [5-etil-4-[[[1-fenilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-(aminometil)ciclohexil éster,
- 55 ácido [5-etil-4-[[[1-(2-oxazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
- 55 ácido [5-etil-4-[[[1-tienilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
- 60 ácido [5-etil-4-[[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
- 60 ácido [5-etil-4-[[[1-(4-tiazolmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
- 65 ácido [5-etil-4-[[[1-(3-tienilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
- 65 ácido [5-etil-4-[[[1-(2-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
- 65 ácido [5-etil-4-[[[1-(2-tiazolilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-

- morfolinilmetil éster;
 ácido [5-etil-4-[[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster;
 5 ácido [5-etil-4-[[1-pirazinilmetil]-1H-indazol-5-il]amino]pirrolo[2,1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, trans-4-aminociclohexil éster;
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster,
 10 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-piperidinil éster;
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, *cis*-4-aminociclohexil éster,
 15 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, *cis*-4-amino-4-metil-ciclohexil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2R)-2-aminopropil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (2S)-2-aminopropil éster,
 20 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-morfolinilmetil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-piperidinil éster;
 25 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3S)-3-piperidinil éster,
 ácido 3-[[[[4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino]carbonil]oxi]metil]-4-morfolincarboxílico, (3S)-1,1-dimetiletil éster,
 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, 3-morfolinilmetil éster, y
 30 ácido [4-[[1-(3-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-ilamino]-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, (3R)-3-morfolinilmetil éster.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene un valor de Cl_{50} de menos de 5 μ M para ensayo de quinasa HER seleccionado del grupo que consiste en HER1, HER2 y HER4.
 35
7. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene un valor de Cl_{50} de menos de 1 μ M para ensayo de quinasa HER seleccionado del grupo que consiste en HER1, HER2 y HER4.
8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene un valor de Cl_{50} de menos de 0,1 μ M para ensayo de quinasa HER seleccionado del grupo que consiste en HER1, HER2 y HER4.
 40
9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente al menos otro agente antineoplásico o citotóxico formulado como una dosis fija.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho otro agente antineoplásico o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, leuprolide, finasteride, inhibidores de metaloproteínasa, inhibidores del receptor del activador de plasmínógeno uroquinasa, inhibidores del receptor de crecimiento de insulina, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, bevacizumab, cetuximab, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, metotrexato, 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa, vincristina, vinorelbina, vinblastina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, análogos de epotilona, análogos de discodermolide, análogos de eleuterobina, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, flavopiridoles, inhibidores de proteasoma incluyendo bortezomib y modificadores de la respuesta biológica.
 50
 55
 60
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de enfermedad proliferativa.
- 65 13. El compuesto de la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, seleccionándose la enfermedad proliferativa del grupo que consiste en cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

14. El compuesto de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, siendo la enfermedad proliferativa cáncer.
- 5 15. El compuesto de las reivindicaciones 12 a 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en el que al menos otro agente antineoplásico o citotóxico debe administrarse en combinación con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 10 16. El compuesto de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, seleccionándose dicho otro agente antineoplásico o citotóxico del grupo que consiste en tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, leuprolide, finasteride, inhibidores de metaloproteína, inhibidores del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa, inhibidores del receptor de crecimiento de insulina, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, bevacizumab, cetuximab, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, metotrexato, 5-
15 fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa, vincristina, vinorelbina, vinblastina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, análogos de epotilona, análogos de discodermolide, análogos de eleuterobina, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, flavopiridoles, inhibidores de proteasoma incluyendo
20 bortezomib y modificadores de la respuesta biológica.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la modulación de la actividad de tirosina quinasa receptora.
- 25 18. El compuesto de la reivindicación 17 para su uso en la modulación de la actividad de tirosina quinasa receptora, seleccionándose dicha tirosina quinasa receptora del grupo que consiste en HER1, HER2 y HER4.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con rutas de trasducción de señal que actúan a través de receptores del factor de crecimiento.