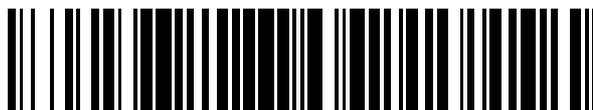


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 963**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765881 .2**
96 Fecha de presentación: **18.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1534290**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Nuevos inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:
19.07.2002 US 397256 P
13.02.2003 US 447213 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

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:
BHIDE, Rajeev;
CAI, Zhen-Wei;
QIAN, Ligang;
BARBOSA, Stephanie;
LOMBARDO, Louis y
ROBL, Jeffrey

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 963 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

Nuevos inhibidores de quinasas

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

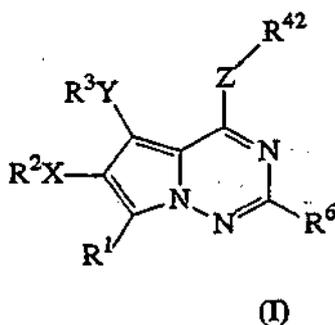
55 La sobre-expresión y la activación de VEGFR-2 y FGFR-1 en la vasculatura asociada con los tumores han sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral. La angiogénesis y el posterior crecimiento tumoral es inhibido por anticuerpos dirigidos contra el ligando de los VEGF y los receptores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

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

La solicitud WO 00/71129 vía PCT revela pirrolotriazinas como inhibidores de la tirosina quinasa, haciendo los compuestos útiles como agentes anticancerígenos y para el tratamiento de otras enfermedades asociadas con las rutas de transducción de señales que funcionan a través de los receptores de los factores de crecimiento.

10 **Descripción detallada de la invención**

Según la presente invención, los compuestos de fórmula I:



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

Z es O;

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halógeno, nitro, ciano, o X o Y están ausentes;

20 R¹ es hidrógeno, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, halógeno, nitro o ciano;

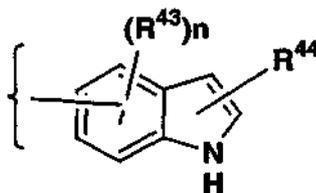
R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; con la condición de que cuando X sea halo, nitro o ciano, R² esté ausente, y cuando Y sea halo, nitro o ciano, R³ esté ausente;

25 R⁶ es H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, NR⁷R⁸, OR⁹ o halógeno;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

30 R²², R²³, R³³ y R³⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

R⁴² es:



(R⁴³)_n en la que n es igual a 0, 1 ó 2 y cada R⁴³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo; y

R⁴⁴ es metilo o hidrógeno,

40 con las condiciones adicionales de que:

- a. R² puede no ser hidrógeno si X es SO, SO₂, NR¹³CO₂ o NR¹⁴SO₂; y
 b. R³ puede no ser hidrógeno si Y es SO, SO₂, NR¹³CO₂ o NR¹⁴SO₂.

En una realización preferida, R¹ es hidrógeno o metilo; R⁶ es hidrógeno; R³ es alquilo (C₁-C₄) no sustituido; y Z es oxígeno.

- 5 En otra realización preferida, R¹ es hidrógeno; R³ es alquilo (C₁-C₄) no sustituido; Y está ausente; X es oxígeno o nitrógeno; R⁴³ es flúor o hidrógeno; y R⁴⁴ es hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida más, X es oxígeno; R² es un alquilo sustituido y R⁴³ es flúor.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 10 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-(aminosulfonyl)aminobutan-2-ol,
N-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-2-hidroxi-propil}-metanosulfonamida,
 15 (2*S*)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,
 (2*R*)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,
 (2*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,
 20 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etanol,
N-{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-metanosulfonamida,
 (2*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonyl-butan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonyl-butan-2-ol,
 25 5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-pilidin-4-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 {1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol(2,1-f)[1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metanosulfonyl-propil}-
 30 dimetilamina, 71
 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,
 {2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletil}-metilamina,
 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(morfolin-2-il-metoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 [2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido
 35 [(1*R*),2*S*]-2-dimetilaminopropiónico,
 [2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*),
 2*S*]-2-amino-4-metilpentanoico,
 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*),
 2*S*]-2-aminopropiónico,
 40 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonyl-propoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina y
N-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

Los compuestos más preferidos de la invención son:

- 45 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
 (2*S*)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,
 (2*R*)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,
 (2*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,
 50 5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,
 [2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido
 55 [(1*R*),2*S*]-2-dimetilaminopropiónico,
 [2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*),
 2*S*]-2-amino-4-metilpentanoico,
 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*),
 2*S*]-2-aminopropiónico,
 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonyl-propoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina y
 60 *N*-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

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

5 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente anticancerígeno o citotóxico. En una realización preferida, dicho agente anticancerígeno o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en linomida; inhibidores de la función integrina $\alpha\beta_3$; angiostatina; razoxina; tamoxifeno; toremifeno; raloxifeno; droloxifeno; yodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; leuprolida; finasterida; herceptina; inhibidores de la metaloproteinasas; inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo uroquinasa; anticuerpos frente a factores de crecimiento; anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento, tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa; inhibidores de la serina/treonina quinasa; metotrexato; 5-fluorouracilo; purina; análogos de la adenosina, arabinósido de citosina; doxorubicina; daunomicina; epirrubicina; idarrubicina; mitomicina-C; dactinomicina; mitramicina; cisplatino; carboplatino; mostaza nitrogenada; melfalán; clorambucil; busulfán; ciclofosfamida; ifosfamida; nitrosoureas; tiotepa; vincristina; Taxol® (paclitaxel); Taxotere® (docetaxel); análogos de epotilona; análogos de discodermolida; análogos de eleuterobina; etopósido; tenipósido; amsacrina; topotecán; irinotecán; flavopiridoles; modificadores de respuestas biológicas e inhibidores de la proteasoma, tales como Velcade® (bortezomib).

20 La invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la inhibición de la actividad de la proteína quinasa de los receptores de los factores de crecimiento, de modo que se administrará una cantidad inhibidora de la proteína quinasa terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a una especie de mamífero en necesidad del mismo.

25 Además, se revela un compuesto de fórmula I para inhibir la actividad tirosina quinasa de al menos un receptor de factor de crecimiento, de modo que se administrará una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a una especie de mamífero en necesidad del mismo. En una realización preferida, dicho receptor de factor de crecimiento se selecciona el grupo que consiste en VEGFR-2 y FGFR-1.

Finalmente, se revela un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, de modo que se administrará una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a una especie de mamífero en necesidad del mismo. En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es cáncer.

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

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

40 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, oxo, alcanoil, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, p.ej., SO_2NH_2 , sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, p.ej., CONH_2 , carbamilo sustituido, p.ej., $\text{CONH}(\text{alquilo})$, $\text{CONH}(\text{arilo})$, $\text{CONH}(\text{aralquilo})$ o los casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y pirimidilo. Cuando se indica anteriormente, cuando el sustituyente también está sustituido, será con alquilo, alcoxilo, arilo o aralquilo.

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

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

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

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

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

- 5 El término “alqueno” 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 preferentemente, de 2 a 8 átomos de carbono, con uno a cuatro enlaces dobles.

La expresión “alqueno sustituido” se refiere a un grupo alqueno sustituido con, por ejemplo, uno a dos sustituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanóilo, alcanóloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanóilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y pirimidilo.

10 El término “alquino” 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 preferentemente, de 2 a 8 átomos de carbono, con de uno a cuatro enlaces triples.

15 La expresión “alquino sustituido” se refiere a un grupo alquino sustituido con, por ejemplo, un sustituyente tal como, halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanóilo, alcanóloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanóilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclo, p.ej., imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y un pirimidilo.

20 El término “cicloalquilo” se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburo cíclicos saturados opcionalmente sustituidos, preferentemente, que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar además fusionados con un anillo carbocíclico C₃-C₇ insaturado. Los ejemplos de grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo y adamantilo. Los ejemplos de sustituyentes incluyen uno o más grupos alquilo según lo descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo.

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

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

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

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

El término “heteroátomos” incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

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

50 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 dicitohexilamina, tributilamina, piridina; y con aminoácidos, tales como arginina y lisina. Tales sales pueden ser formadas por los expertos en la técnica.

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

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

- 10 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos según la invención engloba todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Engloba muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver mediante procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos obtenidos mediante procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguida de la cristalización.
- 15

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

20 **Uso y utilidad**

- La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas pirrolotriazinas son inhibidores de las proteínas quinasas. Más específicamente, inhiben los efectos del VEGF, una propiedad valiosa en el tratamiento de estados patológicos asociados con la angiogénesis y/o el aumento de permeabilidad vascular, tales como el cáncer. La invención se refiere a una composición farmacéutica de compuesto de fórmula I, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En concreto, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios o recurrentes que están asociados con el VEGF, especialmente, aquellos tumores que dependen significativamente del VEGF para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, cánceres de vejiga, células escamosas, cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como de ovario), páncreas, mama, próstata, pulmón, vulva, piel, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático (tal como tiroides), estómago, laringe y pulmón. En otra realización, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de trastornos no cancerígenos, tales como diabetes, retinopatía diabética, psoriasis, artritis reumatoide, obesidad, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes), ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y enfermedades oculares con proliferación de los vasos de la retina, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular. La invención también se refiere a la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, al tratamiento de la aterosclerosis, eczema, esclerodermia, hemangioma. Los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad contra el receptor tirosina quinasa del VEGF, mientras que poseen cierta actividad contra otras tirosina quinasas.
- 25
- 30
- 35

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

- 45 Según otra característica más de la invención, existe el uso anteriormente mencionado de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según lo definido anteriormente en la presente memoria, en el que se administrará una cantidad eficaz de dicho compuesto a dicho mamífero.

- Los compuestos descritos en la presente memoria también inhiben otros receptores tirosina quinasa, incluyendo el HER1 y HER2, y son por tanto útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como la psoriasis y el cáncer. Se ha observado que el receptor quinasa HER1 es expresado y activado en muchos tumores sólidos incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y cáncer de mama. De igual manera, se ha observado que el receptor quinasa HER2 es sobre-expresado en el cáncer de mama, ovario, pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que infra-regulan la abundancia del receptor HER2 o inhiben la señalización producida por el receptor HER1 han demostrado una eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Por tanto, se espera que los inhibidores de las quinasas de HER1 y HER2 tengan eficacia en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización procedente de cualquiera de los dos receptores. La capacidad de estos compuestos para inhibir HER1 se añade además a su uso como agentes antiangiogénicos. Véase los siguientes documentos y referencias citados en esas memorias: Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. y Slamon, D. J., "Multinational study of the
- 50
- 55

5 efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. y Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18(4), p. 904-914 (2000).

Además, los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden usar como anticonceptivos en mamíferos.

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

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

25 (i) agentes antiangiogénicos que funcionan mediante mecanismos diferentes a los definidos anteriormente en la presente memoria (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$, angiostatina, razoxano);
 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, boraol, exemestano), antihormonas, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la testosterona 5 α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida),
 30 inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes anti-invasivos (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador de plasminógenos de tipo uroquinasa) e inhibidores de la función de factores de crecimiento (tales factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, e incluyendo tales inhibidores anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y
 (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como los usados en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como metotrexato, fluoropirimidinas de tipo 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales intercaladores (por ejemplo, antraciclinas como la doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotepa; agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vincristina y taxoides como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes microtubulares más recientes, tales como análogos de epotilona, análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de respuestas biológicas e inhibidores de la proteasoma, tales como Velcade® (bortezomib).

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

55 Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluye los siguientes:

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

60

- tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma de no Hodgkins, linfoma de células vellosas y linfoma de Burkett.
- 5 - tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- 10 - otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenodermia pigmentosa, keratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

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

Los compuestos de fórmula I pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es anómala en una variedad de enfermedades humanas. Los compuestos de fórmula I, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo aquellos tipos mencionados anteriormente en la presente memoria), infecciones virales (incluyendo virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, Virus Sindbis y adenovirus), la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de mediación autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular vertebral y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades de hígado relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (incluyendo anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible al ácido acetilsalicílico, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor producido por el cáncer.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden estar formulados con un vehículo o diluyente farmacéutico para su administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica puede ser formulada de una manera clásica usando vehículos, diluyentes y aditivos sólidos o líquidos apropiados para el modo de administración deseado. Oralmente, los compuestos se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos. Los compuestos también se pueden administrar como suspensiones usando vehículos apropiados para este modo de administración. Los compuestos se pueden administrar en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 a 300 mg/kg/día, preferentemente, menos de 200 mg/kg/día, en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

45 **Análisis biológicos**

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

| Reactivos | Concentración final | |
|--|---------------------|-----------|
| | VEGFR-2 | FGFR-1 |
| Solución madre | | |
| Tris pH 7,0 | 20mM | 20mM |
| ASB 10 mg/ml | 25 µg/ml | 25 µg/ml |
| MnCl ₂ (1M) | 1,5mM | 0,5mM |
| MgCl ₂ (1M) | ----- | 0,5mM |
| DTT (1M) | 0,5mM | 0,5mM |
| Solución madre enzimática en glicerol al 10% (1 mg/ml) | 7,5 ng/rxn | 30 ng/rxn |
| Poly (glu/tyr) (10 mg/ml) | | |
| ATP (1mM) | 7,5 µg/ml | 30 µg/ml |
| γ-ATP (10µCi/µl) | 2,5µM | 1,0µM |
| | 0,5µCi/ml | 0,5µCi/ml |

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

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

Los presentes compuestos inhiben las quinasas de VEGFR-2 y FGFR-1 con valores de CI₅₀ de entre 0,001 a 10µM. Los compuestos preferidos tienen valores de IC₅₀ de menos de 0,3µM.

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

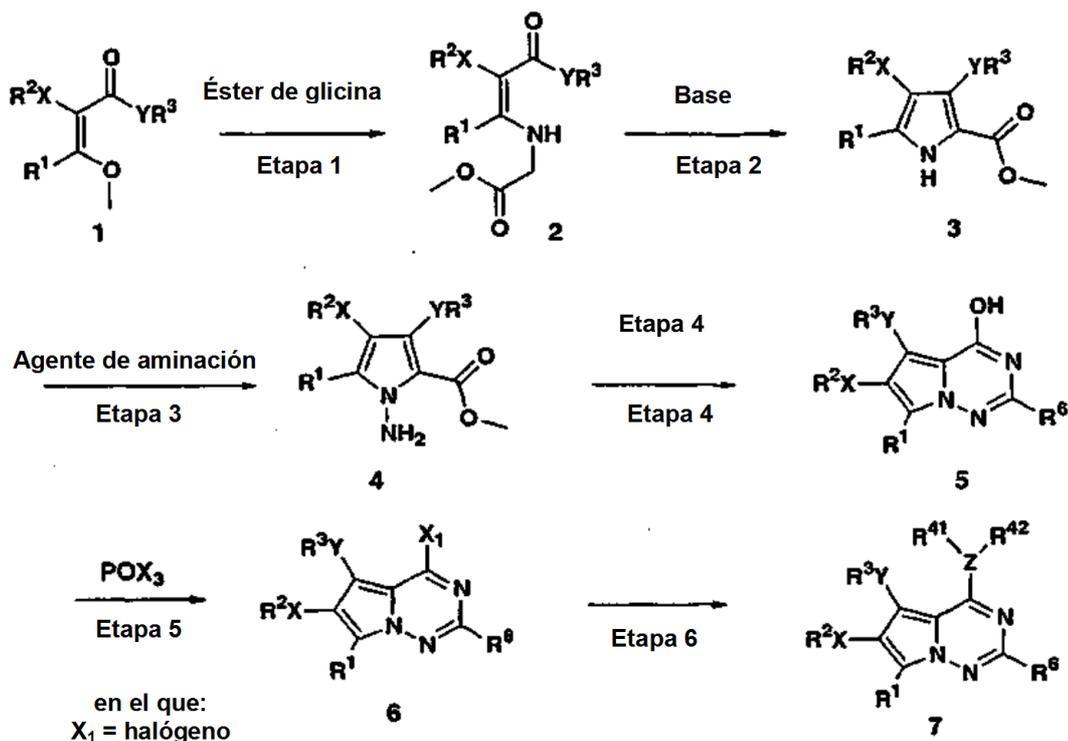
Procedimientos de preparación

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

25 Todas las temperaturas están en grados centígrados (°C) a no ser que se indique lo contrario. Las purificaciones mediante CLAR preparativa de fase inversa se realizaron en columnas de fase inversa (RP) C18 usando mezclas de agua/metanol con TFA al 0,1% como solución tampón. Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante al menos RMN protónica y CL-EM. Durante las reacciones, el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), a no ser que se mencione lo contrario.

30 Para los reactivos comúnmente usados, se emplean las siguientes abreviaturas. NMM: *N*-metilmorfolina; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; reactivo de BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(trimetilamin)fosfonio; DCE: dicloroetano; K₂CO₃: carbonato de potasio; KOH: hidróxido de potasio; DCC: dicitclohexilcarbodiimida; EDCI: clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; T.A.: temperatura ambiente; HOBt: hidroxibenzotriazol; DCM: diclorometano; CbzCl: cloruro de clorobenzoilo; *m*CPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; NaHCO₃: bicarbonato sódico; HCl: ácido clorhídrico; TFA: ácido trifluoroacético; NH₄Cl: cloruro de amonio; DIPEA: diisopropilamina; Et₃N: trietilamina. Na₂SO₄: sulfato sódico; DEAD: dietil azodicarboxilato; DPPA: difenilfosforilazida; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano.

Esquema 1



5 Z se selecciona el grupo que consiste en O, S, N, OH y Cl, con las condiciones de que cuando Z sea O o S, R⁴¹ está ausente y cuando Z sea OH o Cl, tanto R⁴¹ como R⁴² están ausentes, y cuando Z sea N, entonces R⁴¹ es H; estando el resto de las variables definidas según lo expuesto en la fórmula I anterior.

Los compuestos en los que Z es distinto de O no son objeto de las reivindicaciones y figuran únicamente a modo de referencia.

Etapa 1

10 La primera etapa se realiza mediante la reacción de un malonato opcionalmente sustituido (1), tal como aquél en el que XR² es un éster y YR³ es metilo, con un éster de glicina en presencia de una base suave, obteniéndose el compuesto 2.

Etapa 2

Se puede someter entonces el compuesto 2 del presente esquema a una ciclación en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, obteniéndose el compuesto 3.

15 **Etapa 3**

Se hace reaccionar el producto 3 del presente esquema con un reactivo de aminación, tal como ácido hidroxilamin-O-sulfónico o cloroamina, en presencia de una base tal como KOH o hidruro de sodio, formándose el producto 4.

Etapa 4

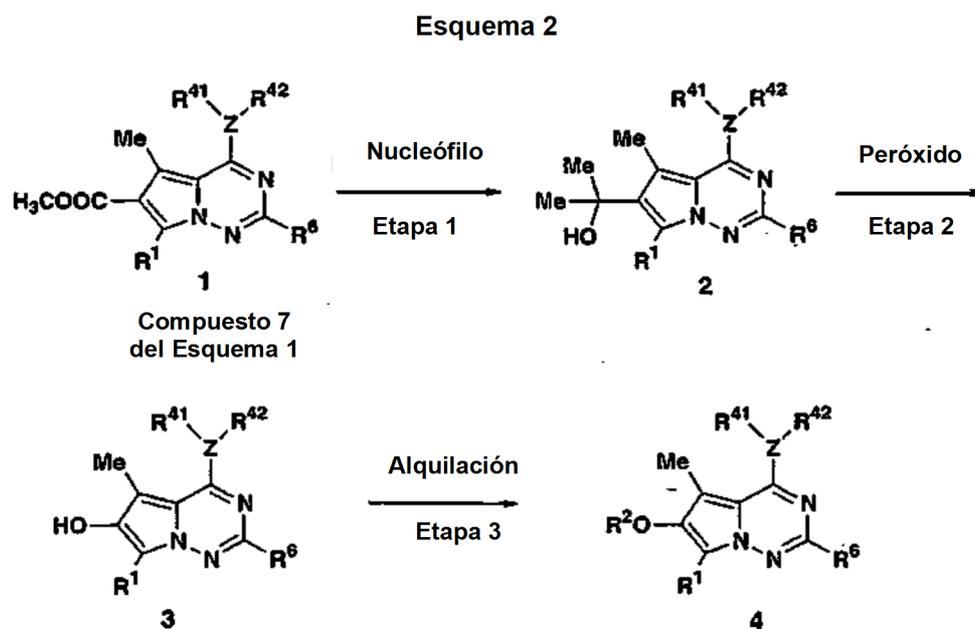
20 Se somete el compuesto 4 del presente esquema a una ciclación mediante el tratamiento con formamida en presencia de una base, tal como metóxido de sodio, en MeOH con calentamiento, formándose el producto 5 del Esquema 1.

Etapa 5

Se somete el compuesto 5 a una halogenación, por ejemplo, con oxicloruro de fósforo a temperatura elevada, formándose el producto 6 del Esquema 1.

Etapa 6

- 5 Se hace reaccionar el compuesto 6 con una amina, tal como una anilina, o un fenol en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o DMF, formándose el producto 7 del Esquema 1.



en el que Z, R^{41} y R^{42} se definen según lo descrito en el Esquema 1.

Etapa 1

- 10 Se puede tratar un compuesto 7 del Esquema 1, en el que YR^3 es un grupo alquilo, tal como metilo, y el grupo XR^2 es un éster, con un nucleófilo, tal como bromuro de metilmagnesio o cloruro de metilmagnesio, a bajas temperaturas, proporcionando el compuesto 2 del Esquema 2.

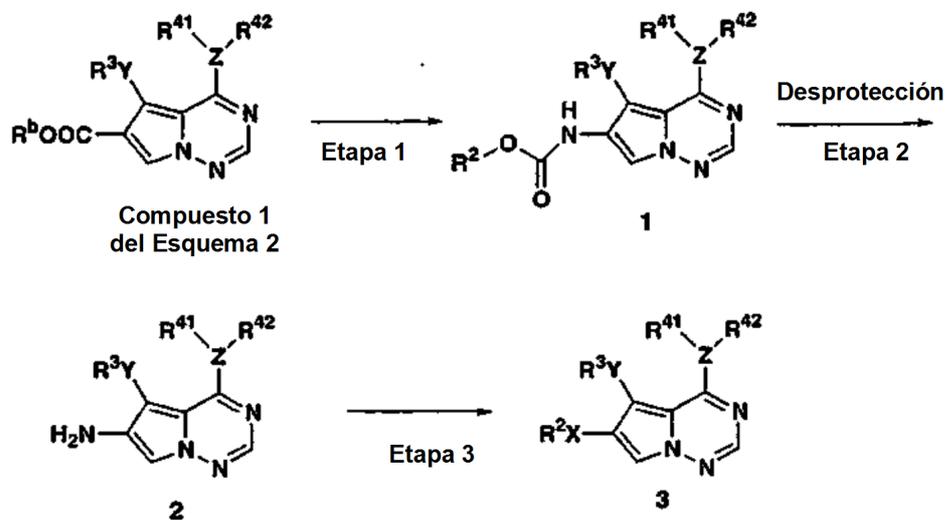
Etapa 2

- 15 Luego se puede tratar el compuesto 2 del presente esquema con un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno o perborato de sodio, en presencia de un ácido de Lewis, tal como trifluoruro de boro, a baja temperatura, proporcionando el compuesto fenólico 3 del Esquema 2.

Etapa 3

- 20 La alquilación del grupo fenol del compuesto 3 del presente esquema con un agente de alquilación, tal como bromoetano, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, proporcionaría el compuesto 4 del Esquema 2. Alternativamente, es posible tratar el compuesto 3 con un alcohol en condiciones de Mitsunobu, en las que se agitan el compuesto 3 y un alcohol en presencia de trifenilfosfina y DEAD, obteniéndose el compuesto 4 del Esquema 2.

Esquema 3



en el que X = NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴COO, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, según lo descrito anteriormente en la presente memoria;

en el que Z, R⁴¹ y R⁴² se definen según lo descrito en el Esquema 1.

Etapa 1

- 5 El compuesto 1 del Esquema 2 se convierte en ácido carboxílico mediante el tratamiento con una base tal como KOH acuoso. Se somete este ácido a la reorganización de tipo Curtius mediante el tratamiento con difenil-fosforilazida en presencia de un alcohol, tal como alcohol bencílico, en un disolvente orgánico, tal como 1,4-dioxano, proporcionando el compuesto 1 del presente esquema.

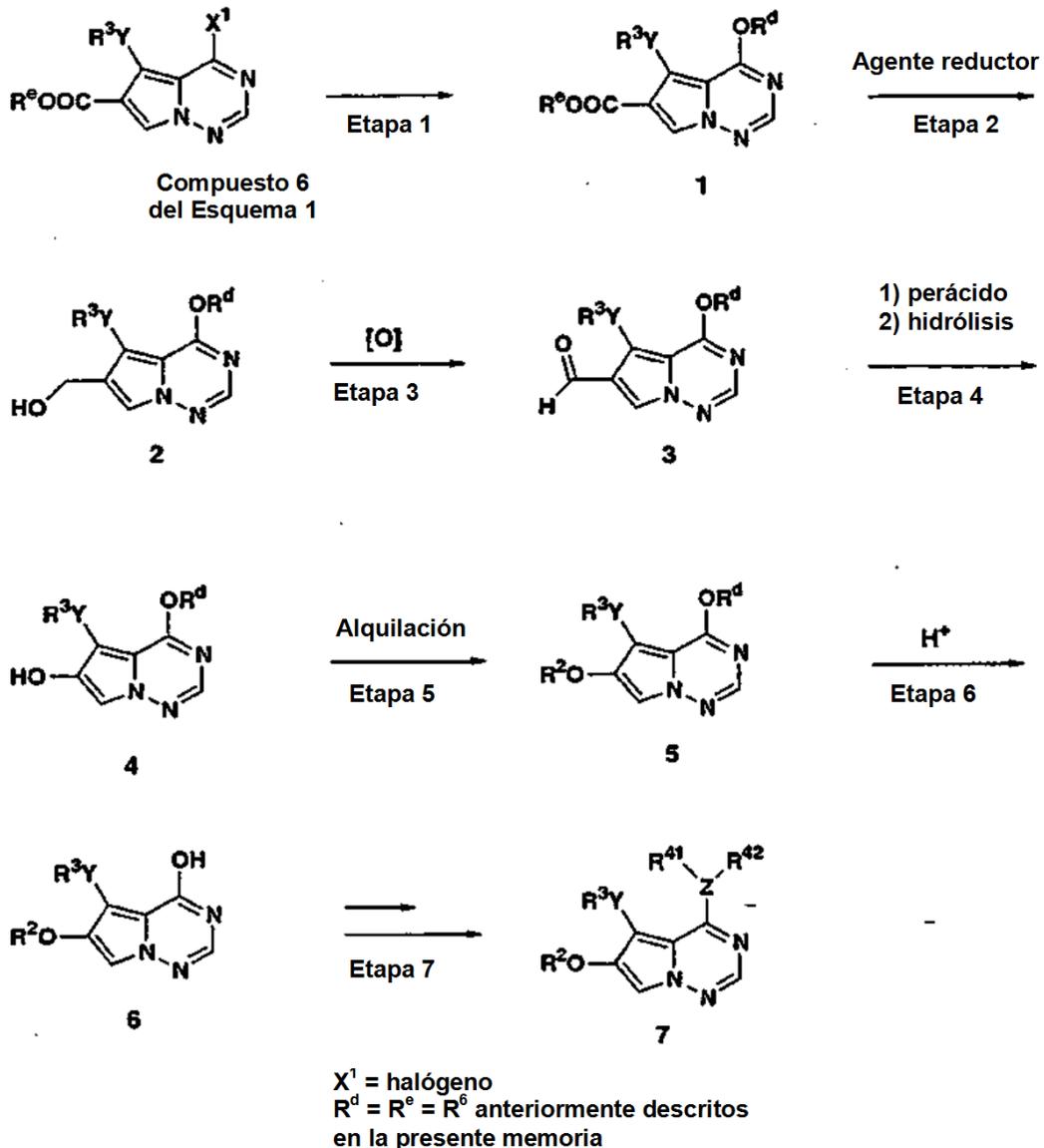
Etapa 2

- 10 La desprotección del grupo carbamato se realiza cuando está opcionalmente protegido por grupos tales como carbobenciloxilo (Cbz) mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio, proporcionándose el compuesto 2 del presente esquema.

Etapa 3

- 15 Se somete el grupo amino del compuesto 2 del presente esquema a una acilación, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento, tal como DCC, o una sulfonilación, por ejemplo, mediante el tratamiento con un cloruro de sulfonilo. Alternativamente, se somete el grupo amino del compuesto 2 del presente esquema a una alquilación con alquilhaluros o se somete a una aminación reductora con aldehídos en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio.

Esquema 4



en el que Z, R^{41} y R^{42} se definen según lo descrito en el Esquema 1;

Etapa 1

5 Se convierte el compuesto 6 del Esquema 1 en un éter (se eterifica) en la posición 4, por ejemplo, mediante el tratamiento con un anión fenóxido o metóxido.

Etapa 2

La reducción con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), en un disolvente orgánico, tal como tolueno, proporciona el alcohol 2 del presente esquema.

Etapa 3

10 La oxidación del alcohol se realiza mediante el tratamiento del compuesto 2 del presente esquema, por ejemplo, con dióxido de manganeso (MnO_2) a una temperatura elevada en un disolvente orgánico tal como tolueno.

Etapa 4

El tratamiento del compuesto 3 del presente esquema con un oxidante, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-

CPBA), en un disolvente orgánico, tal como diclorometano (DCM), seguido de la hidrólisis acuosa con una base, tal como bicarbonato potásico, proporciona el compuesto de hidroxilo 4.

Etapa 5

5 La alquilación del grupo fenol del compuesto 4 con un agente electrófilo, tal como yodometano, en presencia de una base, tal como NaH, a una temperatura de 0°C a 100°C, proporciona el compuesto 5.

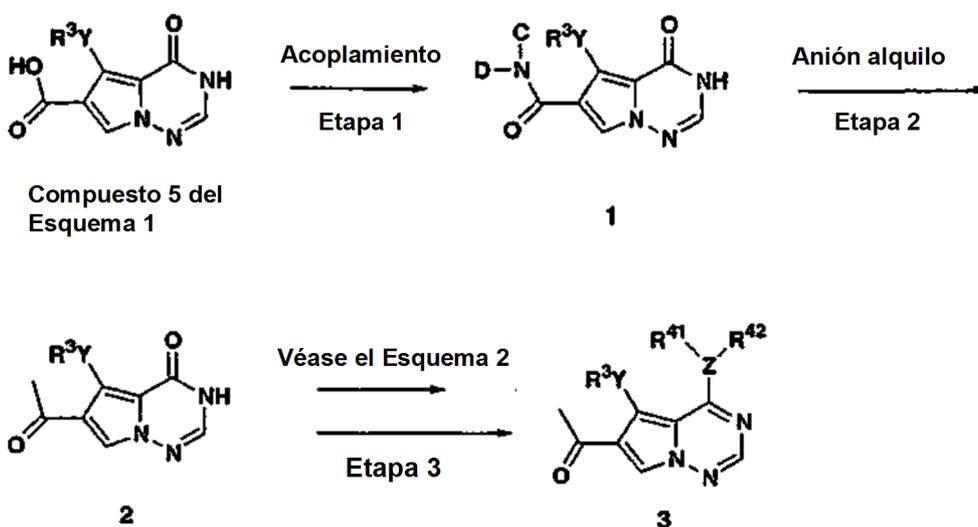
Etapa 6

La hidrólisis del compuesto 5 del presente esquema se realiza mediante el tratamiento con un ácido, tal como HCl acuoso, a una temperatura elevada, proporcionando el compuesto 6.

Etapa 7

10 Se convierte el compuesto 6 del presente esquema en el compuesto 7 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Z, R⁴¹, R⁴² se definen según lo descrito en el Esquema 1;

Esquema 5



C, D = Me, OMe, NHH₂, H, independientemente

Etapa 1

15 El compuesto 5 del Esquema 1, en el que XR² = ácido carboxílico, se puede tratar con una amina, tal como amoníaco, N,O-dimetilhidroxilamina o hidrazina sustituida en presencia de un agente de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), obteniéndose el compuesto 1 como una amida o una hidrazida.

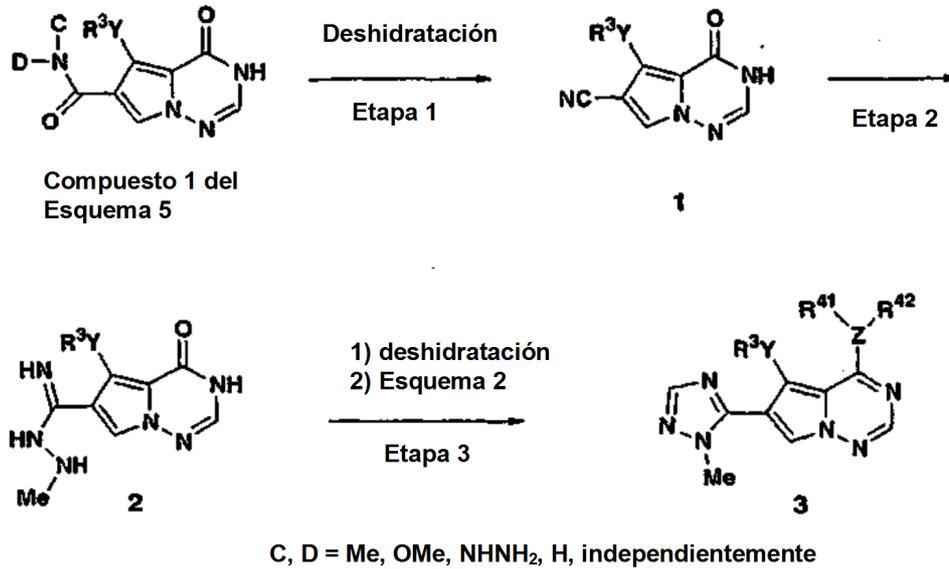
Etapa 2

Cuando la amina usada en la etapa 1 es N,O-dimetilhidroxilamina, es posible tratar el compuesto resultante con un agente de alquilación, tal como metil-litio, obteniéndose el compuesto 2.

20 **Etapa 3**

Después se puede convertir el compuesto 2 del presente esquema en el compuesto 3 según lo descrito en el Esquema 1.

Esquema 6



Z, R⁴¹, R⁴² se definen según lo descrito en el Esquema 1;

Etapa 1

5 Cuando la amina usada en la etapa 1 del Esquema 5 es amoníaco, se puede tratar el compuesto resultante con un agente deshidratante, tal como oxiclورو de fósforo, obteniéndose el compuesto 1.

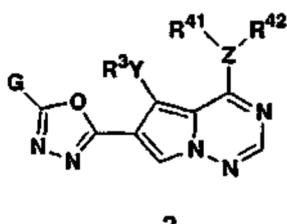
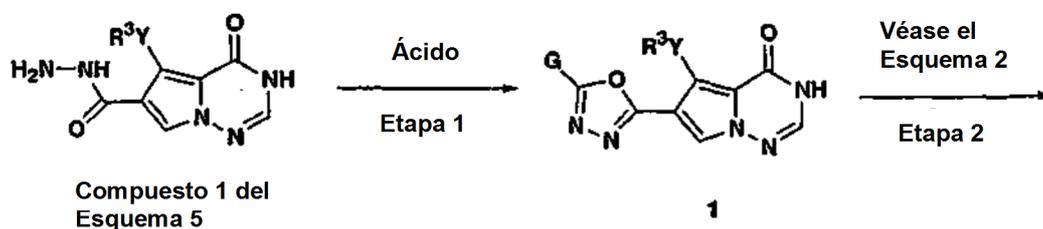
Etapa 2

Después se puede tratar el compuesto 1 del presente esquema con un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, en un alcohol, tal como etanol, obteniéndose un imidato que luego se puede tratar con una hidrazina sustituida, tal como metilhidrazina, obteniéndose el compuesto 2.

10 **Etapa 3**

Luego se puede tratar el compuesto 2 del presente esquema con un agente deshidratante, tal como oxiclورو de fósforo, obteniéndose un cloroimidato intermedio que cuando se trata posteriormente con una anilina o un fenol apropiados puede proporcionar el compuesto 3 del presente esquema según lo descrito en el Esquema 1.

Esquema 7



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

Z, R⁴¹, R⁴² se definen según lo descrito en el Esquema 1;

Etapa 1

5 Cuando la amina usada en la etapa 1 del Esquema 5 es hidrazina, el compuesto resultante se puede tratar con un ácido, tal como ácido difluoroacético, en presencia de un agente deshidratante, tal como oxiclورو de fósforo, o un éster acetimídico sustituido o fosgeno, cloruro de imidinio, obteniéndose el compuesto 1.

Etapa 2

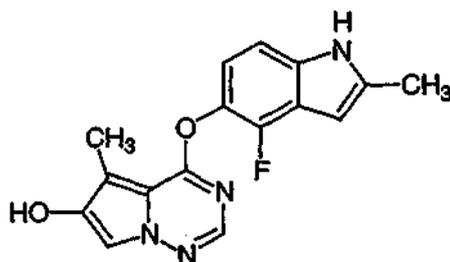
Después, es posible convertir el compuesto 1 en el compuesto 2 según lo descrito anteriormente en el Esquema 2.

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

Ahora se describirá en mayor profundidad la invención mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Estos ejemplos son ilustrativos y no restrictivos.

Ejemplo 1

15



4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

A. Etiléster de ácido 4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico

20 Se calentó una mezcla de etiléster de ácido 4-hidroxi-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (60,0 g, 271,2 mmol, para su preparación, véase el documento WO 0071129), oxiclورو de fósforo (30,3 ml, 325,4 mmol) y diisopropiletamina (37,7 ml, 217 mmol) en tolueno (800 ml) a reflujo bajo argón durante 18 h, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla en un rotavapor y se diluyó el residuo con diclorometano (1000 ml) y una solución de bicarbonato sódico fría (300 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 min. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera fría (300 ml), se secó y se concentró al vacío. Se purificó el

material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el compuesto deseado (64,8 g, 99%) en forma de un sólido amarillo.

B. Etiléster de ácido 4-etoxi-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico

5 A una solución del compuesto A del presente ejemplo (23 g, 96 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 l) bajo argón a 0°C, se añadió etóxido de sodio en etanol (21% p/p, 43 ml, 115,2 mmol) en gotas durante 20 min. Se agitó la reacción a 0°C, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de cloruro de amonio y salmuera. Se secó la capa orgánica, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano seguido de acetato de etilo al 50% en hexanos, proporcionando el compuesto deseado (23,5 g, 98%) en forma de un sólido blanco. CL-EM; (M+H)⁺ = 250,17.

10 C. 2-(4-Etoxi-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-propan-2-ol

15 A una solución del compuesto B del presente ejemplo en THF (2,5 l) a 0°C, se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (3M en Et₂O 360 ml, 1,08 mol) con un embudo de adición. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, tras lo que se continuó agitando durante 4 h. Se detuvo la reacción con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución de cloruro sódico y se secó, proporcionando el compuesto deseado (78 g, 100%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM; (M+H)⁺ = 236,1.

D. 4-Etoxi-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

20 Se agitó una mezcla de peróxido de hidrógeno (30%, 10,3 ml, 178,5 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (271,4 ml, 2,14 mol) a 0°C durante 30 min. Luego se enfrió hasta -20°C y se añadió una solución del compuesto C del presente ejemplo (30 g, 129,5 mmol) en diclorometano (1,45 l) a -15°C. La mezcla de reacción alcanzó -3°C y luego se enfrió hasta -40°C. Se añadió a esta mezcla una solución saturada de sulfito de sodio con agitación. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo, se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto D (26 g, 76%). CL-EM; (M+H)⁺ = 194,2.

E. 6-Benciloxi-4-etoxi-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

25 Se agitó una mezcla del compuesto D del presente ejemplo (1 g, 5,2 mmol), bromuro de bencilo (0,62 ml, 5,2 mmol) y carbonato potásico (2,1 g, 15,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, solución de cloruro de litio al 10% y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto E (1 g) en forma de sólido amarillo que se usó sin mayor purificación en la siguiente etapa.

F. 6-Benciloxi-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol

30 Se calentó el compuesto E del presente ejemplo (90 g, crudo) en HCl 1N (600 ml) y etanol (800 ml) a reflujo durante 4 h. Precipitó un sólido que se recogió mediante filtración, se lavó con un disolvente mixto (agua/etanol/metanol = 4/4/2) y se secó, dando un sólido de color blanco roto que se lavó con diclorometano, proporcionando el compuesto F (65 g) en forma de un sólido blanco. CL-EM; (M+H)⁺ = 256,2.

G. 6-Benciloxi-4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

35 Se agitó una mezcla del compuesto F del presente ejemplo (10 g, 39,2 mmol), oxiclورو de fósforo (4,4 ml, 47,1 mmol) y diisopropilamina (5,5 ml, 31,4 mmol) en tolueno (150 ml) a 85°C durante 2 h, y luego se añadió más oxiclورو de fósforo (1,1 ml, 11,8 mmol). Tras 2 h, se añadió más oxiclورو de fósforo (1,1 ml, 11,8 mmol). Se agitó de manera continua la mezcla de reacción a 85°C durante 1 h y luego se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico fría, se secó y se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el compuesto G (9,9 g, 93%) en forma de un sólido amarillo.

H. 6-Benciloxi-4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

45 Se desgasificó una solución de 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol (6,47 g, 39,2 mmol, para su preparación, véase más adelante) en dimetilformamida (100 ml) con argón y luego se enfrió hasta -20°C. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 1,57 g, 39,2 mmol) en una porción. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C con agitación durante 30 min, se volvió a enfriar hasta -20°C y se añadió una solución del compuesto G del presente ejemplo en dimetilformamida (100 ml) en una porción. Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente. Tras 30 min, se acidificó la mezcla con HCl 1N (200 ml), se diluyó con acetato de etilo (1,8 l) y se lavó con una solución de cloruro de litio al 10% (0,4 l x 2), solución de NaOH 1N (0,3 l x 2), tampón (pH = 2, 200 ml) y solución de NaCl (0,4 l). Se secó la capa orgánica y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto H (15 g, 95%) en forma de un sólido tostado. CL-EM; (M+H)⁺ = 403,1.

I. 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

Se agitó una mezcla del compuesto H del presente ejemplo (15 g, 37,3 mmol), formiato de amonio (12 ml, 190 mmol)

y Pd/C (10%, 1,5 g) en dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de Celite®, y se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución de cloruro de litio al 10% (x 2), solución de bicarbonato sódico al 5% (x 2) y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando un sólido marrón claro que se lavó con diclorometano, proporcionando el compuesto del título (7,8 g, 64%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: [M+H]⁺ = 313,2; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,44 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

El Ejemplo 1 también se puede preparar mediante la vía alternativa descrita a continuación.

A-1. Etiléster de ácido 4-cloro-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico

Se cargó un reactor de 10 l con etiléster de ácido 4-hidroxi-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (155,1 g, 0,70 mol) y tolueno (2,7 l). Luego se añadió oxiclورو de fósforo (128,8 g, 78 ml, 0,84 mol) seguido de la adición de diisopropiletilamina (94,2 g, 127 ml, 0,70 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 20 h. El análisis de CLAR indicó la total desaparición del material inicial. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió solución de K₂HPO₄ fría (527 g en 2,4 l de agua) a una velocidad que permitió mantener la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. El pH final de la mezcla resultó ser 8. Luego se agitó la mezcla a una temperatura entre 0°C y 5°C durante 20 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó la fase orgánica y se lavó con solución de K₂HPO₄ (85 g en 405 ml de agua) y agua (345 ml), y después se filtró y se concentró al vacío hasta que comenzaron a precipitar sólidos amarillos. Se añadió dimetilformamida (1 l) y se eliminó el tolueno restante al vacío (temperatura del baño = 38°C, presión = 1,2 kPa). Tras concentrar, se observó mediante CLAR aproximadamente un 4% de tolueno.

J. Etiléster de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico

Se transfirió el residuo de la etapa A-1 anterior a un reactor de 10 l y se añadió dimetilformamida (1,1 l) seguida de K₂CO₃ (276 g, 2,1 mol) y 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (109,5 g, 0,70 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadieron agua (2,0 l) y acetato de etilo (2 l) a una velocidad que permitió mantener la temperatura interna por debajo de 20°C. Luego se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 l). Después se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 l), LiCl acuoso al 10% (2 l) y agua (2 l). Después se añadió tolueno (1 l) y se concentraron los extractos orgánicos al vacío. Se añadió más tolueno (500 ml) y se volvió a concentrar la mezcla al vacío. CL-EM; (M+H)⁺ = 369,4. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,41 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,39 (c, 2H, J = 7,15 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,90 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

K. 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol

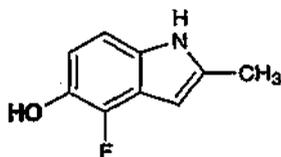
Se transfirió el residuo de la etapa anterior (etapa J) a un reactor de 10 l y se añadió suficiente tolueno para proporcionar un volumen de reacción total de 1,1 l. Luego se añadió THF (1,1 l) seguido de la adición de LiCl (140 g), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Después se añadió bromuro de metilmagnesio [1,4M en tolueno, THF (75:25), 2,1 l, 2,8 mol] a una velocidad que permitió mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. La duración total de la adición fue de aproximadamente 2 h. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h más y luego se calentó hasta 15°C durante 3 h, tras lo que todavía se observó un 5% de material inicial mediante CLAR. Después se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta 5°C y se añadieron 100 ml más de bromuro de metilmagnesio, y se agitó la mezcla durante 1,5 h más. Entonces se añadieron acetato de etilo (1,5 l) y una solución de NH₄Cl al 15% (3,2 l) a una velocidad que permitió mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. Luego se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 l). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH₄Cl al 15% (2 x 2 l) y agua (2 x 2 l) y después se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido amarillo amorfo. Se disolvió el producto crudo en diclorometano (5 l) usando un baño de agua (T = 37°C) para fomentar la disolución. Luego se pasó la solución a través de un lecho corto de gel de sílice (400 g) y se lavó el lecho corto con diclorometano (7 l) y acetato de etilo al 5%/diclorometano (1,2 l). Se evaporó el filtrado, produciendo un sólido de color blanco roto al que se añadió acetato de etilo (1,2 l). Se transfirió la suspensión resultante a un reactor de 10 l y se obtuvo una solución transparente tras agitar durante 2 h a 50°C. Después se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y precipitó un sólido blanco. Después se añadió heptano (2,6 l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,6 h. Se filtraron los sólidos resultantes, se lavaron con heptano (1 l) y se secaron bajo presión reducida a 50°C durante 24 h. Se obtuvo 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol en forma de un sólido blanco (186 g, 75% en 3 etapas). CL-EM; (M+H)⁺ = 355,4.

I-1. 4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

A una solución de BF₃·OEt₂ (120 ml, 0,948 mol) en diclorometano (200 ml) a 0°C, se añadió HeO₂ (solución acuosa al 50%, 4,6 ml, 0,0790 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y luego se enfrió hasta -20°C. En un matraz separado, se disolvió 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol de la etapa anterior (20 g, 0,0564 mol) en diclorometano (400 ml) usando calor indirecto para conseguir la disolución completa. Luego se añadió rápidamente esta solución con una cánula (tiempo de adición = 20 min) a la solución de peróxido. La temperatura de reacción durante la adición fue de -15°C a -25°C. Una vez completada la

- adición, se elevó la temperatura de reacción hasta -15°C y se mantuvo a esa temperatura durante 40 min más. Se enfrió bruscamente la mezcla de reacción mediante la adición de Na_2SO_3 (200 ml, solución acuosa al 20%) y etanol (solución acuosa al 33%, 300 ml). Ambos reactivos se añadieron a una velocidad que permitió mantener la temperatura interna por debajo de 0°C . Se retiró el baño de enfriamiento, se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y luego se vertió en un embudo de decantación. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 l). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido cítrico acuoso al 5% (100 ml), NaHCO_3 acuoso al 10% (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y luego se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando una espuma naranja. Se cargó el material crudo sobre una columna Florisil[®] usando tetrahidrofurano como disolvente de carga y se eluyó la columna con acetato de etilo al 30%/heptano. Se recogieron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron al vacío, y luego se recrystalizaron en acetato de etilo/heptano. Se recogieron los sólidos y se lavaron con heptano, proporcionando 9,1 g (52%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó sobre gel de sílice, usando acetato de etilo al 40%/heptano como eluyente, proporcionando otros 2,5 g (14%) del producto deseado. La producción total de 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol fue (11,6 g, 66%).
- 15 CLAR de fase inversa: 3,75 min (columna YMCS5 ODS, 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% durante 4 minutos que contenía ácido fosfórico al 0,2%, 4 ml/min, monitorización a 220 nm). CL-EM; $(\text{M}+\text{H})^+ = 313,2$.

Preparación de 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol



20 L. 1-(2,3-Difluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona

- Se cargó un reactor de 10 litros con *tert*-butóxido de potasio (570,6 g, 5,082 mol) y tetrahidrofurano (2 l). Se inició una agitación de cabecera y se enfrió la suspensión resultante hasta 11°C antes de añadir acetoacetato de etilo (668 ml, 5,082 mol). La adición del acetoacetato de etilo duró 1 h y se observó una reacción exotérmica. Se controló la velocidad de la adición para que la temperatura interna del reactor no superara los 25°C . La mezcla resultante se volvió homogénea y adquirió un color amarillo pálido. Una vez completada la adición, se enfrió la mezcla de reacción a una temperatura de entre 10°C y 15°C y luego se añadió 1,2,3-trifluoronitrobenzono (260 ml, 600 g, 2,259 mol) en gotas en forma de solución en tetrahidrofurano (1 l). La adición duró 35 min y se observó una reacción exotérmica. Se controló la velocidad de la adición para que la temperatura interna no superara los 21°C . Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción marrón resultante hasta la T.A. y se agitó durante 2,5 h, tras lo que un análisis de CL indicó la conversión del 100% sin trazas del 1,2,3-trifluoronitrobenzono que quedaba. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta 15°C y se añadieron 3 l de HCl 1N lentamente durante 15 min, y la solución marrón se convirtió finalmente en una solución de color amarillo claro. El pH de la fase acuosa resultó ser un pH 4. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 1 l) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (1 l) y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite naranja.
- 35 Se cargó el aceite obtenido en un reactor de 10 l y se disolvió en ácido acético glacial (1 l). Luego se añadió ácido sulfúrico, (conc. 1 l) y se observó una evolución gaseosa vigorosa además de una ligera reacción exotérmica. Se inició la agitación mecánica y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 3 h, tras lo que un análisis de CL indicó la conversión del 100%. Se enfrió la mezcla de reacción a una temperatura de entre 15°C y 20°C , y se añadió acetato de etilo (3 l) seguido de la adición de agua (6 l). No se observó ninguna interfase visible. Se separaron siete litros de fase acuosa y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). En este momento, se observó una interfase visible. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH 1N (6 x 1 l) (pH de la fase acuosa = 6,6) y salmuera (3 x 1 l). Se concentraron los extractos orgánicos marrones bajo presión reducida (temperatura del baño de 35°C , 4,8 kPa) durante ~10 h, proporcionando 569 g del compuesto deseado en forma de aceite marrón crudo que era AP al 82% según CLAR.
- 45 Según CG, el acetato de etilo residual era del 3%. KF: 0,25%. Datos publicados de RMN de ^1H y de ^{13}C coincidentes. Impureza principal: regioisómero *para*.

- 50 **M.** Se calentó una mezcla de 1-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona (183 g) y carbonato potásico (100 g) en metanol (1 l) a reflujo durante 3 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se concentró al vacío para eliminar la mayoría del metanol. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (1 l), se filtró y se lavó con agua. Se neutralizó la capa acuosa separada con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando un sólido marrón. Se trituroó el sólido con dietiléter y se filtró, proporcionando 1-(2-fluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (121 g, 71%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM; $(\text{M}+\text{H})^+ = 228,2$,

N. Se agitó una mezcla de 1-(2-fluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona de la etapa anterior (454 mg, 21 mmol) y cloruro de piridinio (0,9 g, 7,8 mmol) a 180°C durante 75 min. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1N (3 ml) y acetato de etilo (10 ml), y se filtró. Se lavó el filtrado con salmuera (x 2), se secó y se concentró al vacío, dando 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (410 mg, 96%) en forma de un sólido gris, que se usó sin mayor purificación en la siguiente etapa. CL-EM; (M+H)⁺ = 214; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,37 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 9,35 Hz).

O. Se añadió la 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona de la etapa anterior (50 g, 0,234 mol) a un matraz de fondo redondo de 2 litros. Se añadió agua (1 l) y se agitó la suspensión de color amarillo a T.A. Se añadió ditionato de sodio (225 g, 5,5 eq) en una porción, y se agitó la mezcla de reacción, manteniéndola a < 30°C hasta que un análisis de CLAR indicó que no quedaba material inicial (comúnmente, en menos de 1 hora). Una vez completada, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se recogió un sólido tostado mediante filtración al vacío. Se secó el producto húmedo a <50°C bajo un vacío doméstico, proporcionando 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (31,4 g, rendimiento del 81%) que se aisló en forma de un polvo cristalino tostado. El material resultó tener una pureza según CLAR de >99,8; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,8 (s, 1H), 6,9-6,7 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 4,7 (s, 1H), 2,4 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 145,7; 143,4; 137,5; 136,7; 134,4; 120,1; 112,7; 106,8; 95,4; 13,3. Además, la 1-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona se puede convertir en el compuesto del título mediante una vía alternativa descrita más adelante.

P. 1-(3-Benciloxi-2-fluoro-6-nitro-fenil)-propan-2-ona

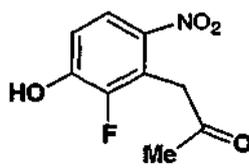
A una solución de 1-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona (2,5 g, pureza del 82% según análisis de CLAR, 9,54 mmol) se añadieron alcohol bencilico (2,5 ml) y LiOH•H₂O (1,07 g, 25,58 mmol). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 100-110°C y se agitó durante 4 horas hasta que el análisis de CLAR indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar hasta T.A., se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (18 ml) y se neutralizó hasta un pH 6-7 con HCl 1N. Se separaron las capas, y se lavó la fase orgánica con salmuera y se recogió. Con agitación, se añadió heptano (30-25 ml) a la solución orgánica, tras lo que se inició la cristalización. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0-5°C y se agitó durante 1 h más. Entonces se filtró la suspensión y se lavó la torta de masa filtrante con heptano. Luego se secaron los sólidos de color marrón amarillento al vacío a 50°C durante 12-15 h, proporcionando 1,6 g del compuesto deseado, que tenía una pureza del 95% según el análisis de CLAR. Procedimiento de CLAR: Columna: YMC Pack Cyano 3um, 4,6 x 50 mm; disolvente A: TFA al 0,05% en MeOH:agua (20:80); disolvente B: TFA al 0,05% en MeOH:agua (20:80), longitud de onda: 254 nm; caudal: 3 ml/min. Duración del gradiente: 3 min. % final de B: 100; mantenimiento del inicial: 0,5 min. % inicial de B: 0; Tiempos de retención comunes: SM: 1,2 min; Producto: 2,2-2,3 min.

Q. 4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol

A una solución de compuesto P de la etapa anterior (20,00 g, 66,03,30 mmol) en metanol bajo una atmósfera de nitrógeno (300 ml) a temperatura ambiente en ausencia de luz, se añadieron Pd/C al 10% (2,0 g) y formiato de amonio (60,0 g, 0,95 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3,5 h, y luego se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho corto de Celite®/gel de sílice. Después, es posible purificar el residuo mediante cualquiera de los siguientes procedimientos:

Tras concentrar al vacío, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo al 30%/ hexanos, proporcionando (7,32 g, 67%) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco tras triturar con diclorometano/hexanos. Tras concentrar al vacío, se disolvió el residuo en diclorometano y se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice, lavando con diclorometano. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando (6,66 g, 61%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

La 1-(3-benciloxi-2-fluoro-6-nitro-fenil)-propan-2-ona también se puede convertir en 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitro-fenil)-propan-2-ona mediante los dos siguientes procedimientos alternativos.



1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona

Procedimiento R-1: A una solución de 1-(3-benciloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona (3,03 g, 10 mmol) en anhídrido acético (5 ml) y ácido acético (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido bromhídrico (solución acuosa al 48%, 3 ml). Tras la adición, se calentó la reacción a 100°C durante 30 min y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de hexanos a esta mezcla con agitación. Se decantó la solución y se concentró. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). Se secó la capa orgánica y se concentró al vacío, proporcionando 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (1,70 g, 80%) en forma de un

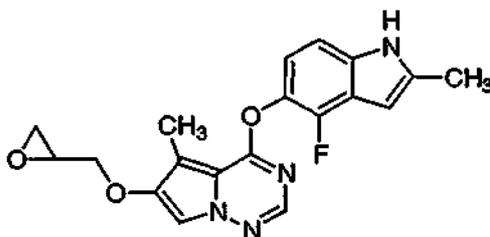
sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. CL-EM; $(M+H)^+ = 213,2$.

Procedimiento R-2: se agitó una mezcla de 1-(3-benciloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)propan-2-ona (65,0 g, 0,214 mol) y cloruro de piridinio (60,74 g, 0,526 mol) a 180°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con HCl 3N (100 ml) y acetato de etilo (500 ml), y se filtró. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (x 2), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentraron al vacío. Se decoloró el residuo sobre carbón vegetal en metanol, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (37 g, 81%) en forma de un sólido marrón. CL-EM; $(M+H)^+ = 213,2$.

Alternativamente, se puede someter la 1-(3-benciloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona a una ciclación convirtiéndola en 5-benciloxi-4-fluoro-2-metil-1*H*-indol como se describe a continuación, que luego se puede someter a una desbencilación según lo descrito anteriormente.

S. Se calentó una mezcla de 1-(3-benciloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)-propan-2-ona (9,09 g, 30 mmol) y níquel Raney (- 5 g) en metanol (100 ml) hasta 40°C y luego se añadió una solución de hidrazina en metanol (15 ml) en gotas con agitación vigorosa en un periodo de 30 min. Tras someterla a reflujo durante 1 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró. Se pasó el material crudo a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con diclorometano y se concentró al vacío, proporcionando 5-benciloxi-4-fluoro-2-metil-1*H*-indol (6,1 g, 80%) en forma de un aceite amarillento. CL-EM; $(M+H)^+ = 256,3^+$.

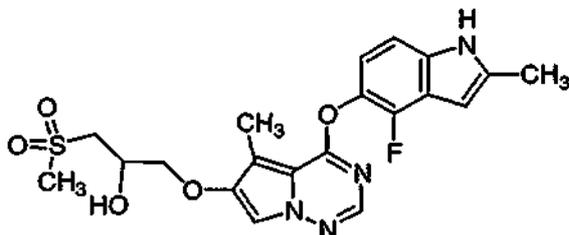
Ejemplo 2



4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-oxiranilmetoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

Se agitó una mezcla de 4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (Ejemplo 1), (200 mg, 0,64 mmol), epiclorohidrina (297 mg, 3,21 mmol) y carbonato potásico (445 mg, 3,21 mmol) en DMF (1 ml) a 50°C durante 6 h. Tras enfriar hasta la T.A. y concentrar al vacío, se purificó el material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título (190 mg, 81%) en forma de un sólido amarillento. EM: $(M+H)^+ = 369$.

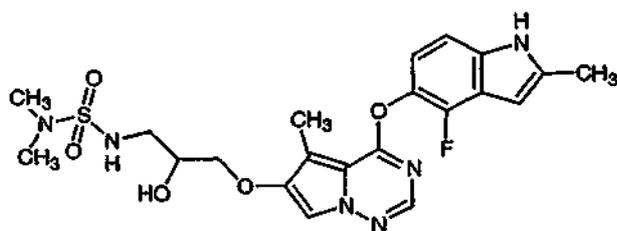
Ejemplo 3



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

Se calentó una mezcla de Ejemplo 2 (10 mg, 0,027 mmol) y metanosulfonato sódico (120 mg, 85%, 1,0 mmol) en DMSO a 105°C durante 1 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (5,5 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. EM: $(M+H)^+ = 449,3$.

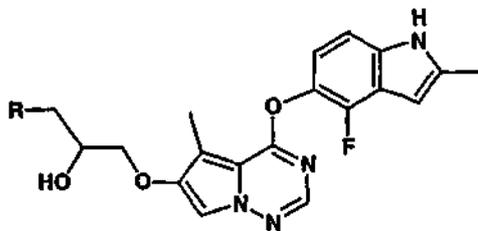
Ejemplo 4



1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-(dimetilamino-sulfonil)aminobutan-2-ol

- 5 Se agitó una mezcla del Ejemplo 2 (40 mg, 0,11 mmol), *N,N*-dimetilsulfamida (94 mg, 0,66 mmol) y carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol) en DMF (0,5 ml) a 80°C durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante CLAR preparativa, seguida de una cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (13,7 mg, rendimiento del 25%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 493,1.

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 4, usando los nucleófilos apropiados mostrados en la tabla.

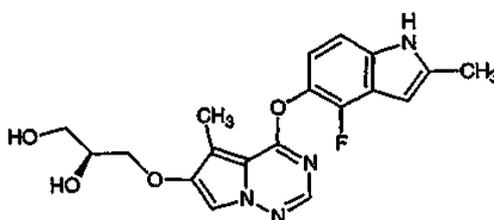


| N.º de ejemplo | R | | CL-EM | Rendimiento (%) |
|----------------|---|--|-------|-----------------|
| 5 | | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-(aminosulfonil)aminobutan-2-ol | 465 | 29 |
| 6 | | <i>N</i> -(3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida | 464 | 29 |
| 7 | | 1-(2-Etil-imidazol-1-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol | 465 | 33 |
| 8 | | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-(2-metil-imidazol-1-il)-propan-2-ol | 451 | 80 |
| 9 | | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-imidazol-1-il-propan-2-ol | 437 | 50 |
| 10 | | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-meti-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol | 438 | 45 |

(Continuación)

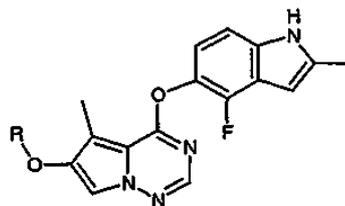
| N.º de ejemplo | R | | CL-EM | Rendimiento (%) |
|----------------|---|--|-------|-----------------|
| 11 | | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-(piridin-3-iloxi)-propan-2-ol | 464 | 76 |
| 12 | | 1-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-2-hidroxi-propil}-pirrolidin-2-ona | 453 | 12 |

Ejemplo 13

**(2S)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol**

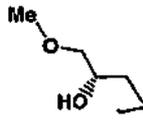
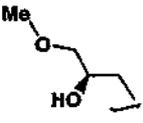
- 5 Se calentó una mezcla de Ejemplo 1 (45 mg, 0,14 mmol), *S*-(-)glicidol (330 mg, 4,2 mmol) y trietilamina (5 μ l) en etanol (15 ml) a 75°C durante 2 h. Se concentró la reacción al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100%, proporcionando el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 48%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 387,2.

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del Ejemplo 1 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 13, usando los epóxidos apropiados. Para los ejemplos 15 y 16, se usó óxido de propileno quiral apropiado (10 eq.). Para los ejemplos 17 y 18, se usó el glicildimetiléter quiral apropiado (7 eq.).



| N.º de ejemplo | R | Nombre | EM(M+H) ⁺ | Rendimiento (%) |
|----------------|---|---|----------------------|-----------------|
| 14 | | (2 <i>R</i>)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol | 387 | 33 |
| 15 | | (2 <i>R</i>)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol | 371 | 82 |
| 16 | | (2 <i>S</i>)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol | 371 | 54 |

(Continuación)

| N.º de ejemplo | R | Nombre | EM(M+H) ⁺ | Rendimiento (%) |
|----------------|---|--|----------------------|-----------------|
| 17 |  | (2R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol | 401 | 47 |
| 18 |  | (2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol | 401 | 46 |

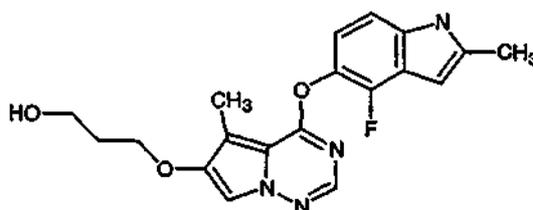
Análisis elemental para el Ejemplo 14: calcd. para C₁₉H₁₉FN₄O₄, C: 59,06%, H: 4,95%, N: 14,50%; encontrado C: 58,96%, H: 4,96%, N: 14,43%. EMAR; (M+H)⁺: 387,1455.

- 5 Análisis elemental para el Ejemplo 15: calcd. para C₁₉H₁₉FN₄O₄, C: 61,61%, H: 5,17%, N: 15,12%; encontrado C: 5,13%, H: 61,35%, N: 5,06%. EMAR; (M+H)⁺: 371,1522.

Análisis elemental para el Ejemplo 17: calcd. para C₂₀H₂₁FN₄O₄, C: 59,99%, H: 5,28%, N: 13,99%, encontrado; C: 60,19%, H: 5,12%, N: 13,91%. EMAR; (M+H)⁺: 401,1638.

- 10 Análisis elemental para el Ejemplo 18: calcd. para C₂₀H₂₁FN₄O₄, C: 59,99%, H: 5,28%, N: 13,99%, encontrado; C: 59,98%, H: 5,23%, N: 13,88%. EMAR; (M+H)⁺: 401,1621.

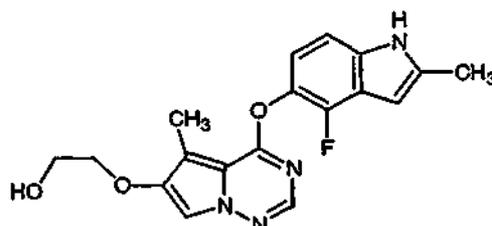
Ejemplo 19



3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-1-ol

- 15 Se agitó una mezcla de Ejemplo 1 (50 mg, 0,16 mmol), 3-bromo-1-propanol (100 µl, 1,1 mmol) y carbonato potásico (100 mg, 0,72 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) durante toda la noche a 35°C. Se filtró la mezcla, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 39%) en forma de un sólido beis claro. EM: (M+H)⁺ = 371.

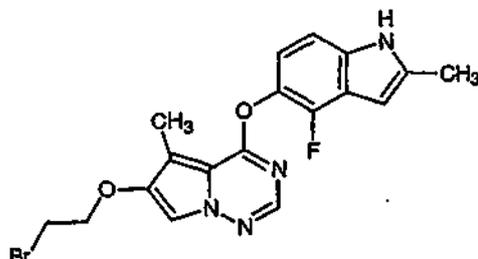
20 Ejemplo 20



2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etanol

Se trató el Ejemplo 1 con bromoetano (13 eq.) de una manera similar a la preparación del Ejemplo 19, obteniéndose el compuesto del título (49%). CL-EM; (M+H)⁺ = 357.

Ejemplo 21



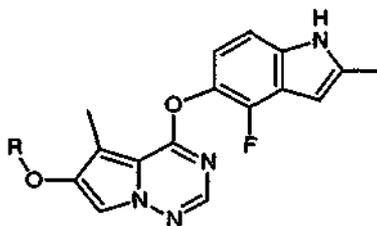
5

6-(2-Bromoetoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

Se calentó una mezcla del Ejemplo 1 (300 mg, 0,96 mmol), 1,2-dibromoetano (1,5 ml, 17,4 mmol) y carbonato potásico (1,0 g, 7,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 50°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título (405 mg, rendimiento del 100%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 419.

10

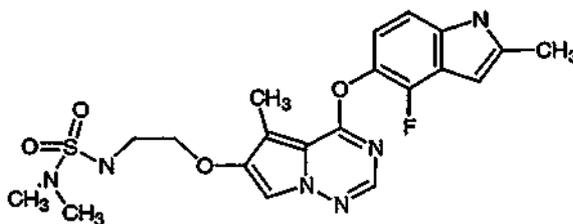
Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 21, con el uso de los bromuros apropiados.



| N.º de ejemplo | R | Nombre | CL-EM; (M+H) ⁺ | Rendimiento (%) |
|----------------|---|---|---------------------------|-----------------|
| 22 | | 6-(3,3-Dimetoxi-propoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 415 | 81 |
| 23 | | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metanosulfonil-propan-2-ona | 447,4 | 10 |

15

Ejemplo 24

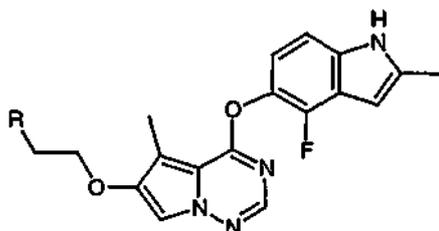


N-(2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi])-(dimetilaminosulfonil)etilamina

Se agitó una mezcla de Ejemplo 21 (80 mg, 0,19 mmol), *N,N*-dimetilsulfamida (150 mg, 1,2 mmol) y carbonato potásico (400 mg, 2,9 mmol) en DMF (1,5 ml) bajo argón a 80°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A., se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y se concentró. Se purificó el material crudo mediante CLAR preparativa, proporcionando el compuesto del título (48 mg, rendimiento del 55%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 463,2.

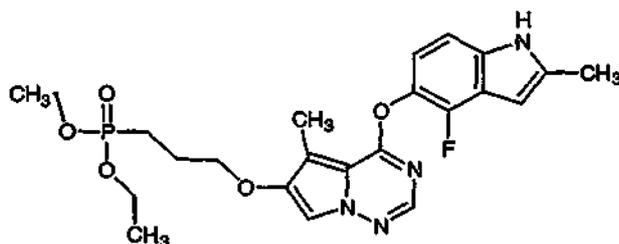
5

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 24, con el uso de los nucleófilos apropiados. Para la preparación del Ejemplo 27, se usó formilurea.



| N.º de ejemplo | R | Nombre | CL-EM; (M+H) ⁺ | Rendimiento (%) |
|----------------|---|---|---------------------------|-----------------|
| 25 | | <i>N</i> -{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]}-(aminosulfonyl)etilamina | 435 | 31 |
| 26 | | <i>N</i> -{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]}-etil)-metanosulfonamida | 434 | 67 |
| 27 | | <i>N</i> -{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]}-etil)-formamida | 384 | 75 |

10 Ejemplo 28



Dietiléster de ácido {3-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi}-propil}-fosfónico

A. 6-(3-Bromo-propoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol-2,1-f][1,2,4]triazina

15 A una solución de Ejemplo 1 (40 mg, 0,13 mmol), 3-bromo-1-propanol (36 mg, 0,26 mmol) y trifetilfosfina (68 mg, 0,26 mmol) bajo argón a 0°C, se añadió DEAD (45 mg, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. Se purificó el material mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en diclorometano, obteniéndose el compuesto A (37 mg, 66%) en forma de un sólido blanco. CL-EM; (M+H)⁺ = 433.

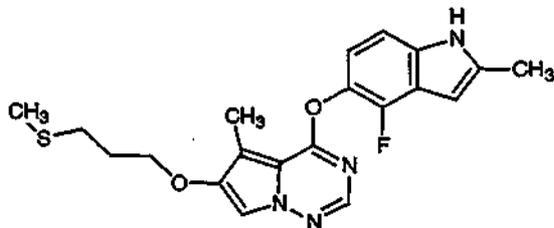
B. Dietiléster de ácido {3-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi}-propil}-fosfónico

Se calentó una solución del Compuesto A (8 mg, 0,018 mmol) en trietilfosfita (0,5 ml) a 110°C durante una noche. Se

purificó el material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y metanol al 10% en acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (7 mg, 79%) en forma de un aceite transparente. EM: $(M+H)^+ = 491$.

Ejemplo 29

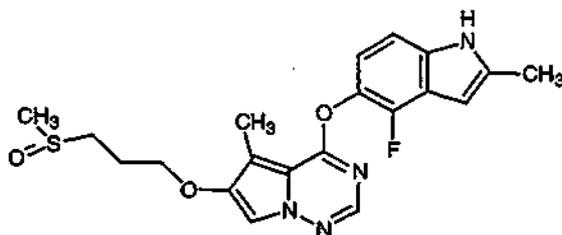
5



4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-metilsulfanil-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

El compuesto del título se preparó (32%) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de la etapa A del Ejemplo 28, a excepción de que se usó 3-metiltio-1-propanol como alcohol. CL-EM; $(M+H)^+ = 400$.

10 Ejemplo 30

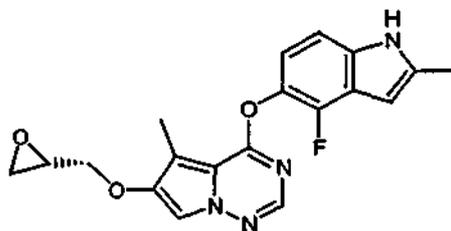


4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfinil-propoxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

15 A una solución del Ejemplo 29 (25 mg, 0,0625 mmol) en diclorometano a 0°C, se añadió *m*-CPBA (77%, 14 mg, 0,0625 mmol). Tras agitar la mezcla a 0°C durante 30 min, se añadió trifetilfosfina (5 mg, 0,019 mmol). Tras agitar a 0°C durante 30 min más, se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se purificó el material crudo mediante CLAR preparativa, proporcionando el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 42%) en forma de un sólido blanco. EM: $(M+H)^+ = 417$.

Ejemplo 31

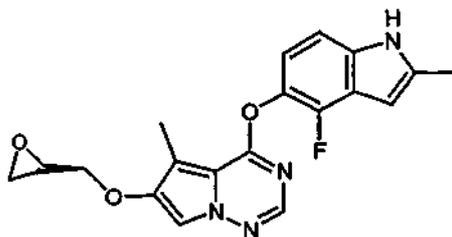
20



(2S)-4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-oxiranilmetoxi-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

25 Se agitó una mezcla del Ejemplo 1 (311 mg, 1 mmol), (2S)-(+)-glicidil-nosilato (311 mg, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) en DMF (3 ml) a T.A. durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se filtraron los sólidos. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50% en hexanos), proporcionando el compuesto del título (340 mg, rendimiento del 92%). CL-EM; $(M+H)^+ = 369,1$.

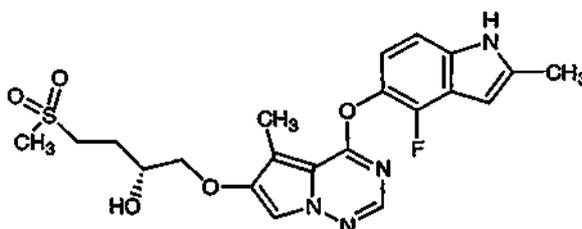
Ejemplo 32



(2R)-4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-oxiranilmetoxi-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

El compuesto del título se obtuvo mediante el tratamiento del Ejemplo 1 con (2R)-(-)-glicidil-nosilato de una manera similar a la preparación del Ejemplo 31. CL-EM; $(M+H)^+ = 369,2$.

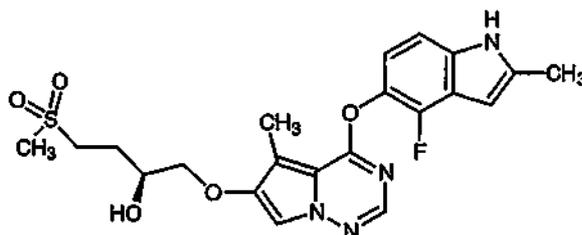
5 Ejemplo 33



(2R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonil-butan-2-ol

- 10 A una solución de dimetilsulfona (282 mg, 3 mmol) en THF (2 ml) bajo argón a -78°C , se añadió *n*-butil-litio (1,6M en hexanos, 1,12 mmol). Se agitó la reacción a -78°C durante 10 min y se añadió el Ejemplo 32 (30 mg, 0,08 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de NaH_2PO_4 al 1%. Se purificó el material crudo mediante CLAR preparativa, proporcionando el compuesto del título (20 mg, 53%) en forma de un sólido blanco. EM: $(M+H)^+ = 463,2$.

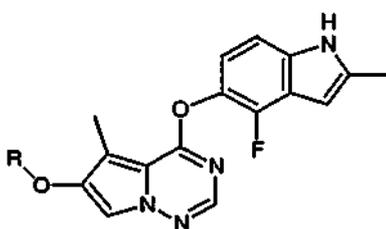
15 Ejemplo 34



(2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonil-butan-2-ol

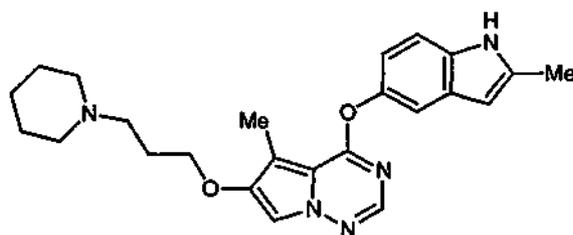
- 20 Se convirtió el Ejemplo 31 en el compuesto del título usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 33 (40%). EM $(M+H)^+ = 463,2$.

Los siguientes ejemplos se prepararon tratando los epóxidos quirales apropiados, Ejemplo 31 y Ejemplo 32, con triazoles, usando un procedimiento similar al descrito para la conversión del Ejemplo 2 en el Ejemplo 4.



| N.º de ejemplo | R | Nombre | CL-EM; (M+H) ⁺ | Rendimiento (%) |
|----------------|---|---|---------------------------|-----------------|
| 35 | | (2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 4]triazol-1-il-propan-2-ol | 438,2 | 17 |
| 36 | | (2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 4]triazol-4-il-propan-2-ol | 438,1 | 6,7 |
| 37 | | (2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 3]triazol-1-il-propan-2-ol | 438,2 | 39 |
| 38 | | (2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 3]triazol-2-il-propan-2-ol | 438,1 | 30 |
| 39 | | (2 <i>R</i>)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 4]triazol-4-il-propan-2-ol | 438,3 | 8 |
| 40 | | (2 <i>R</i>)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 4]triazol-1-il-propan-2-ol | 438,2 | 34 |
| 41 | | (2 <i>R</i>)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 3]triazol-1-il-propan-2-ol | 438,2 | 24 |
| 42 | | (2 <i>R</i>)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1,2, 3]triazol-2-il-propan-2-ol | 438,1 | 24 |

Ejemplo 43

5 5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

A. 5-Metil-4-fenoxi-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

5 A una mezcla de 5-metil-4-fenoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (1,47 g, 6,1 mmol, para su preparación, véase el documento WO 0071129), 1-piperidinpropanol (1,74 g, 12,2 mmol) y trifetilfosfina (3,2 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C bajo argón, se añadió DEAD (1,9 ml, 12,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, y luego a T.A. durante 1 h. Se eliminaron los volátiles al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita sobre gel de sílice usando (NH₃ 2M en MeOH) al 5%/acetato de etilo al 20%/CH₂Cl₂, proporcionando el producto deseado de color beis (1,6 g, rendimiento del 72%). EM: (M+H)⁺ = 367.

B. 5-Metil-4-hidroxi-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

10 Se calentó una mezcla del compuesto A anterior (1,7 g, 5,05 mmol) en HCl ac. (1N, 15 mmol) a 70°C durante 3 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna por desorción súbita [gel de sílice, NH₃ 2M en MeOH/EtOAc = 2/8 (v/v)], proporcionando 5-metil-4-fenoxi-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (1,1 g, rendimiento del 75%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 291.

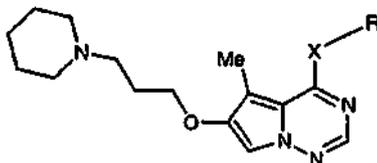
C. 4-Cloro-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

15 Se agitó una solución del compuesto B (0,45 g, 1,55 mmol) en POCl₃ (8 ml) a 80°C durante 5 h. Se eliminaron los volátiles al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó la solución consecutivamente con solución de NaHCO₃ enfriada en hielo y salmuera, se secó y se filtró. Se concentró el filtrado, proporcionando 4-cloro-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (0,47 g, rendimiento del 98%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM; (M+H)⁺ = 309.

D. 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

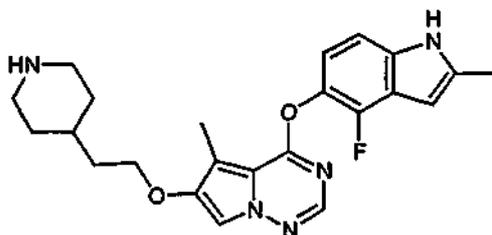
20 Se calentó una mezcla de compuesto C (40 mg, 0,13 mmol), 2-metil-5-hidroxiindol (40 mg, 0,27 mmol) y K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) en DMF (1 ml) a 80°C durante 2 h. Se filtró el sólido, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita [gel de sílice, NH₃ al 20% (2M en MeOH)/acetato de etilo], proporcionando el compuesto del título (24 mg, rendimiento del 44%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM: (M+H)⁺ = 420,2. Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 43, usando el hidroxiindol o el aminoindol apropiados.

25

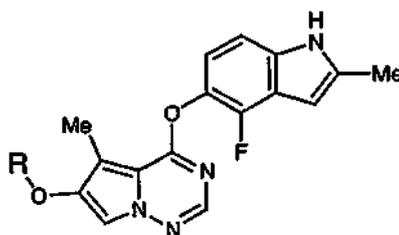


| N.º de ejemplo | X-R | Nombre | CL-EM; (M+H) ⁺ | Rendimiento (%) |
|----------------|-----|--|---------------------------|-----------------|
| 44 | | 4-(1H-Indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 406 | 30 |
| 45 | | 4-(4-Fluoro-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 424 | 26 |
| 46 | | 4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 438 | 25 |
| 47 | | 4-(6-Fluoro-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 438 | 33 |

Ejemplo 51

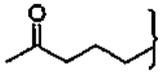
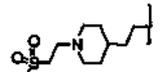
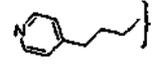
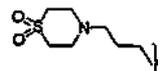
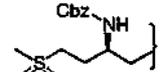
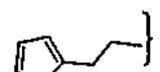
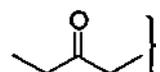
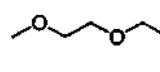
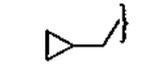
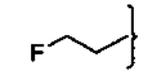
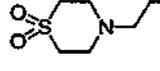
4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

- 5 A una solución de trifenilfosfina (168 mg, 0,640 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C, se añadió lentamente DEAD (76 ml, 0,48 mmol). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió 4-piperidin-etanol (0,48 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos más. Entonces se añadió el Ejemplo 1, y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó mediante CLAR preparativa seguida de cromatografía en columna por desorción súbita. Se añadió HCl 1N y se concentró la mezcla al vacío, proporcionando (30 mg, 74%) de un sólido rosáceo. EM: (M+H)⁺ = 424,23.
- 10 Los siguientes Ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 51, tratando el Ejemplo 1 con un alcohol apropiado.

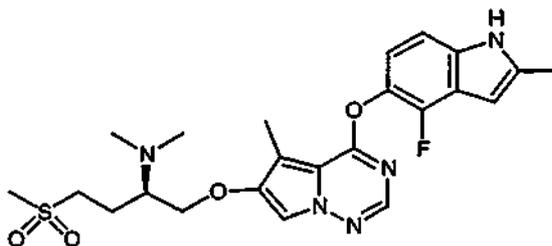


| N.º de ejemplo | R | Nombre | Rendimiento (%) | CL-EM; (M+H) ⁺ |
|----------------|---|---|-----------------|---------------------------|
| 52 | | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazina | 71 | 426,3 |
| 53 | | {3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-dimetilamina | 34 | 398,2 |
| 54 | | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-pirrolo[2,1f] [1,2,4]triazina | 48 | 438,2 |
| 55 | | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-metilsulfanil-etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 43 | 387,2 |
| 56 | | {2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-metilamina | 66 | 370,2 |
| 57 | | 1-{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-ona | 42 | 424,13 |

(Continuación)

| N.º de ejemplo | R | Nombre | Rendimiento (%) | CL-EM; (M+H) ⁺ |
|----------------|---|---|-----------------|---------------------------|
| 58 |  | 5-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-pentan-2-ona | 13 | 397,3,0 |
| 59 |  | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-6-[2-[1-(2-metanosulfonyl-etil)-piperidin-4-il]-etoxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 13 | 530,0 |
| 61 |  | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propoxi]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 28 | 446,2 |
| 62 |  | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 33 | 432,2 |
| 63 |  | 6-[3-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 45 | 488,2 |
| 64 |  | Benciléster de ácido {1-[4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-metanosulfonylpropil}-carbámico | 41 | 596,3 |
| 65 |  | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-tiofen-2-il-etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 50 | 423,2 |
| 66 |  | 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-butan-2-ona | 8 | 383,2 |
| 67 |  | 4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-6-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 13 | 415,3 |
| 68 |  | 6-Ciclopropilmetoxi-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 68 | 376,2 |
| 69 |  | 6-(2-Fluoro-etoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 8 | 359,2 |
| 70 |  | 6-[2-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina | 51 | 474,2 |

Ejemplo 71

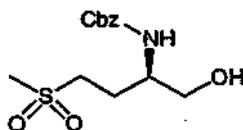


{1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-metanosulfonil-propil}-dimetilamina

5 **Etapa A.** A una solución del Ejemplo 64 (20 mg, 0,0336 mmol) en una mezcla de DMF/THF (1:1, 1 ml) a 0°C, se añadió NaH (1 mg, 0,0336 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min. Entonces se añadió metilioduro (0,2 ml, exceso) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min más, se vertió sobre una mezcla de agua (20 ml) y diclorometano (20 ml), y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se usaron sin mayor purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapa B.** Al material obtenido en la etapa anterior en DMF (1 ml), se añadieron NH₄CO₂H (21 mg, 0,336 mmol) y Pd/C al 5% (3 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron más NH₄CO₂H (21 mg) y Pd/C (5 mg), se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite®, aclarando con diclorometano (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa, se elevó en diclorometano (20 ml), y se lavó con NaHCO₃ (20 ml) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (3,5 mg, 21% en 2 etapas). EM: (M+H)⁺ = 490.

Los compuestos intermedios necesarios para la preparación del Ejemplo 64 se prepararon de la siguiente manera.



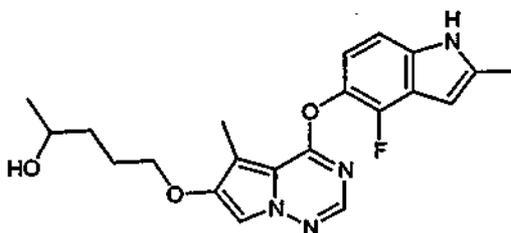
20 **Benciléster de ácido (1-hidroximetil-3-metanosulfonil-propil)-carbámico**

A una solución de metiléster de Cbz-L-metionina (500 mg, 1,68 mmol) en MeOH (12 ml) a 0°C, se añadió Oxone® (1,53 g, 5,044 mmol) en agua (8 ml). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se concentró al vacío para eliminar los materiales volátiles y luego se vertió el residuo en diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 612 mg de producto (rendimiento de >100%) que se usaron sin purificación adicional.

30 A una solución del material obtenido en la etapa anterior (350 mg) en diclorometano (6 ml) a -78°C, se añadió DIBAL (hexanos 1,0M, 2,33 ml, 2,33 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y luego se enfrió bruscamente a baja temperatura con sal de Rochelle (ac. sat., 10 ml) y se agitó durante una 1 h más a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando una mezcla de aldehído y alcohol en forma de un sólido blanco. Se volvió a someter este material a las condiciones de reacción disolviendo el sólido en diclorometano (6 ml), enfriando hasta -78°C y añadiendo DIBAL-H (1,0M en hexanos, 1,59 ml, 1,41 mmol). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta 0°C durante 2 h antes de ser enfriada con sal de Rochelle (sat. ac., 10 ml) y se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. Se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Entonces se trituró el residuo con una mezcla (1:2) de diclorometano:hexano, proporcionando benciléster de ácido (1-hidroximetil-3-metanosulfonil-propil)-carbámico (118 mg, rendimiento del 42%) en forma de un sólido blanco.

40

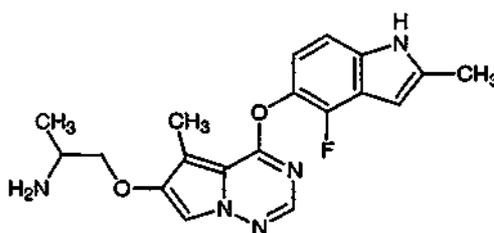
Ejemplo 72



5-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-pentan-2-ol

- 5 A una solución de Ejemplo 58 (16 mg, 0,0404 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,1 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (3 mg, 0,0808 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se añadieron otros 5 mg más de NaBH₄ y se siguió agitando la mezcla durante 2 h a 10°C, y después durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre NaHCO₃ (20 ml) y diclorometano (30 ml). Se separaron las capas y se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita (acetato de etilo al 50%/hexano a acetato de etilo al 100%), proporcionando el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 63%) EM: (M+H)⁺ = 399,5.

Ejemplo 73



- 15 **2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina**

A. 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ona

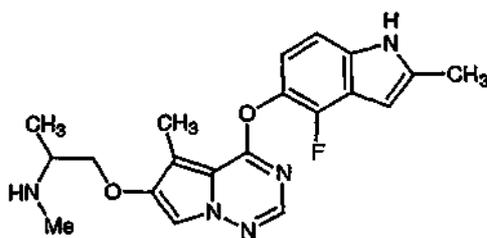
- 20 Se calentó una mezcla de Ejemplo 1 (3,1 g, 10 mmol), cloroacetona (1,02 g, 11 mmol) y K₂CO₃ (4,1 g, 30 mmol) en acetona (100 ml) a 50°C durante 6 h. Se enfrió y concentró la mezcla, dando a un sólido beis que se lavó con acetato de etilo/diclorometano (1:1). Se purificó el filtrado haciéndolo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice, proporcionando el producto deseado (3,34 g, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color beis claro. EM: (M+H)⁺ = 369.

B. 2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina

- 25 Se agitó una mezcla del compuesto A anterior (56 mg, 0,15 mmol), formiato de amonio (100 mg, 1,6 mmol), NaBH(OAc)₃ (84 mg, 0,4 mmol), ácido acético (0,2 ml) y tamices moleculares (100 mg) en THF (2 ml) a T.A. durante una noche. Se añadió otra porción de formiato de amonio (100 mg, 1,6 mmol) y NaBH(OAc)₃ (84 mg, 0,4 mmol), y se agitó la mezcla durante 5 h más. Se filtró el sólido y se purificó el filtrado mediante CLAR preparativa. Se liofilizó la fracción deseada, proporcionando la sal TFA del compuesto deseado (20 mg, rendimiento del 28%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 370.

Ejemplo 74

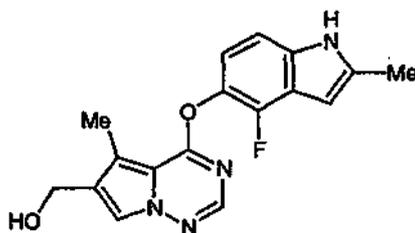
30



{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletil}-metil-amina

5 Se agitó una mezcla del compuesto A del Ejemplo 73 (56 mg, 0,15 mmol), metilamina (2M en THF, 0,2 mmol), NaBH(OAc)₃ (42 mg, 0,2 mmol), ácido acético (20 µl) y tamices moleculares de 3 Å (100 mg) en THF (2 ml) se agitó a T.A. durante 20 h. Se filtraron los sólidos y se purificó el filtrado mediante CLAR preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg, rendimiento del 37%). EM: (M+H)⁺ = 384.

Ejemplo 75

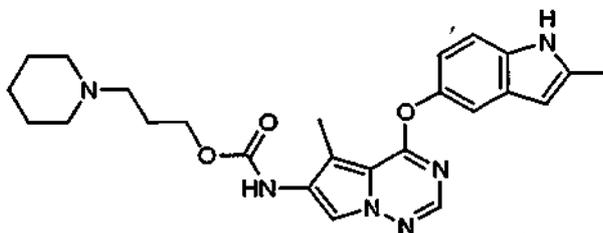


10 **[4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-metanol**

15 A una solución de etiléster de ácido 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (68 mg 0,19 mmol) en cloruro de metileno anhidro (2,0 ml) a -78°C bajo argón, se añadió DIBAL (0,48 mmol, 0,48 ml, 1,0M, 2,5 eq.) en gotas. Tras 5 minutos, se calentó la mezcla hasta -15°C y se dejó agitando durante 15 minutos más. Se añadió una gota de etanol para detener la reacción seguida de hidróxido de sodio 1N (0,2 ml), 1,0 ml de acetato de etilo y 1,0 ml de THF. Tras 30 minutos, se filtró la mezcla para eliminar el sólido resultante. Se secó el filtrado, se concentró al vacío y se cromatógrafió usando gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40-75% en hexanos (gradiente). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (39 mg, 63%) en forma de un aceite transparente. CL-EM; (M+H)⁺ = 327,3.

Ejemplo 76

20



3-Piperidin-1-il-propiléster de ácido [5-metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico

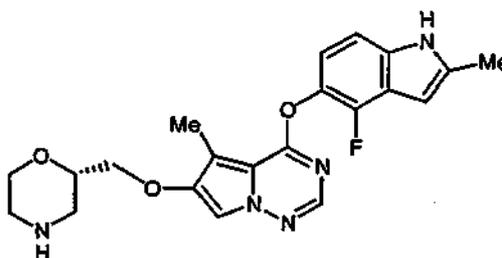
25 **A.** A una solución de metiléster de ácido 4-cloro-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (0,5 g, 2,22 mmol) y 2-metil-5-hidroxiindol (424 mg, 2,9 mmol) bajo argón en acetonitrilo (10,0 ml), se añadió trietilamina (6,65 mmol, 0,93 ml). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h, se eliminó el disolvente al vacío y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-30% (gradiente) en hexanos. Se eliminó el disolvente al vacío, obteniéndose metiléster de ácido 5-metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico en forma de un sólido blanco (0,58 g, 85%). CL-EM; (M+H)⁺ = 337,2.

30 **B.** A una solución del compuesto A (575 mg, 1,71 mmol) en piridina (20 ml), se añadió yoduro de litio (17 mmol, 2,3 g). Se agitó la mezcla a reflujo durante 45 h. Se dejó enfriar la mezcla y luego se eliminó la piridina al vacío. Se purificó el material crudo restante mediante CLAR preparativa. La eliminación del eluyente al vacío proporcionó ácido

5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxílico (228 mg, 41%) en forma de un sólido marrón. CL-EM; (M+H)⁺ = 323,1.

5 C. A una solución del compuesto B (35 mg, 0,11 mmol) en dioxano (7 ml), se añadieron aprox. 5 mg de tamices moleculares triturados de 4 Å, trietilamina (0,13 mmol, 18 µl) y DPPA (0,13 mmol, 28 µl). Se calentó la mezcla bajo argón a 50°C durante 6 h, tras lo que se añadió el 3-piperidinpropanol (1,1 mmol, 156 mg) en dioxano (2,0 ml), se calentó hasta 76°C, y luego se dejó agitando durante aprox. 16h. Se purificó la mezcla de reacción mediante CLAR preparativa. Después se disolvió el producto obtenido en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con 30 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó, se filtró y se concentró al vacío. Luego se cromatografió el aceite usando gel de sílice, eluyendo con trietilamina al 1%, metanol al 10% en cloroformo. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (9,2 mg, 18%) en forma de un aceite naranja. CL-EM; (M+H)⁺ = 323,2.

Ejemplo 77



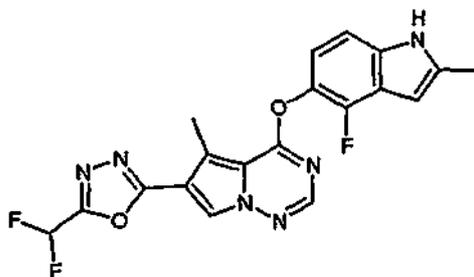
4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina

15 A. A una solución de (2*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-hidroximetilmorfolina [28,6 mg, 0,13 mmol, para su preparación, véase *Heterocycles* (1993), 35(1), 105] y trietilamina (16 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (18 mg, 0,157 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y luego se diluyó con acetato de etilo (5 ml). Se lavó la mezcla sucesivamente con solución de KHSO₄ 1M y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró, proporcionando producto crudo, 38 mg (99%) en forma de aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Se agitó una mezcla del compuesto crudo (38 mg, 0,13 mmol), Ejemplo 1 (45 mg, 0,14 mmol) y K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) en DMF (0,5 ml) a T.A. durante 48 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se filtró. Se lavó el filtrado con agua, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa, proporcionando *tert*-butiléster de ácido (2*S*)-2-metanosulfoniloximetil-morfolin-4-carboxílico (15 mg, 22,6%) en forma de gel. CL-EM; (M+H)⁺ = 512.

25 B. Se disolvió el compuesto A (15 mg) en HCl 4M en dioxano (0,1 ml) a 0°C, y se agitó a esta temperatura durante 10 h y se almacenó en un refrigerador durante 72 h. Se neutralizó la mezcla con solución acuosa de NaHCO₃ y se purificó mediante CLAR preparativa. Se neutralizó la fracción que contenía el producto deseado con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto y se concentró, y se liofilizó el residuo, proporcionando el compuesto del título (2 mg, 16%) en forma de un sólido. CL-EM; (M+H)⁺ = 412.

30 Ejemplo 78

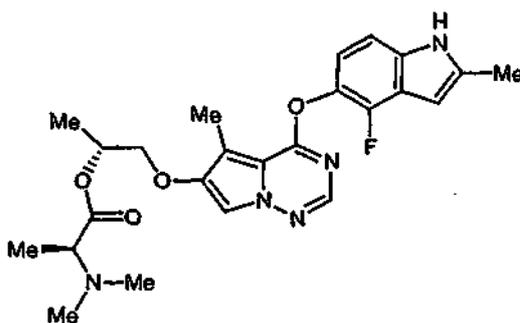


6-(5-Difluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo-[2,1-*f*][1,2,4] triazina

35 A. Se disolvió etiléster de ácido 4-hidroxi-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxílico (1,5 mmol, 331 mg) en una mezcla 4:1 de hidrazina en etanol (2 ml), y se calentó la mezcla a 90°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla hasta la T.A. y se concentró al vacío, proporcionando hidrazida de ácido 4-[[2,4-difluoro-5-[(metoxiamino)carbonil]fenil]amino]-5-(1-metiletil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxílico (300 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino.

B. Se añadieron el compuesto A (100 mg, 0,43 mmol) y ácido difluoroacético a oxiclورو de fósforo (3 ml) y se calentó la mezcla resultante a 120°C durante 10 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Luego se disolvió el residuo oleaginoso resultante en DMF (2 ml) y se añadieron 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol (0,13 g, 0,63 mmol) y carbonato potásico. Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 5 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante CLAR preparativa proporcionó el compuesto del título (22 mg, 31% total) en forma de un sólido blanco. CL-EM; (M+H)⁺ = 415,14.

10 Ejemplo 79

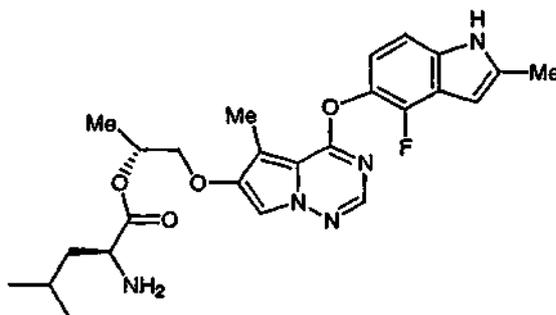


[2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*),2*S*]-2-dimetilaminopropiónico

15 Se agitó una mezcla del Ejemplo 15 (80 mg, 0,22 mmol), *N,N*-dimetil-L-alanina (41 mg, 0,35 mmol), HATU (132 mg, 0,69 mmol), DIPEA (91 mg, 0,69 mmol) y DMAP (3 mg) en DMF (1,5 ml) durante 16 h. Se eliminaron los volátiles al vacío y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa. Se recogió la fracción deseada, se trató con HCl acuoso (1M) y luego se liofilizó, proporcionando el compuesto del título (69 mg, rendimiento del 63%) en forma de un sólido blanco CL-EM; (M+H)⁺ = 470, RMN de ¹H (CD₃OD): δ 1,45 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 2,43 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,98 (s, 6H); 3,65 (s, 2H); 4,19 (d, 2H, J = 2,75 Hz); 5,10 (m 1H); 6,23 (s, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

20

Ejemplo 80



25 **[2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*),2*S*]-2-amino-4-metilpentanoico**

Etapa A

Se agitó una mezcla del Ejemplo 15 (93 mg, 0,3 mmol), *N*-Cbz-L-leucina (159 mg, 0,6 mmol), HATU (228 mg, 0,6 mmol), DIPEA (154 mg, 1,2 mmol) y DMAP (5 mg) en DMF (1,5 ml) durante una noche. Se eliminaron los volátiles al vacío y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa, proporcionando [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido 2-benciloxycarbonilamino-4-metilpentanoico en forma de un sólido blanco (145 mg, rendimiento del 78% en forma de un solo diastereómero).

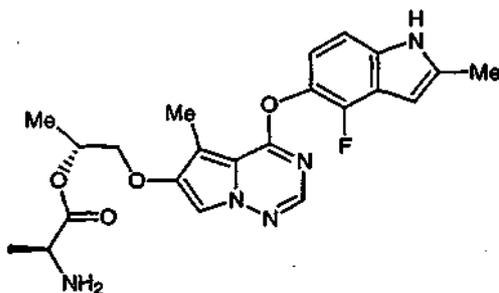
30

Etapa B

Se agitó el compuesto de la etapa A anterior (130 mg, 0,21 mmol), Pd/C (10%, 26 mg) y formiato de amonio (400 mg) en DMF (4 ml) a T.A. durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho

corto de Celite® y se concentró. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa. Se recogió la fracción deseada, se mezcló con HCl 1N acuoso y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (92 mg, rendimiento del 84%). EM: (M+H)⁺ = 484, RMN de ¹H (CD₃OD): δ 0,99 (m, 6H), 1,45 (d, 3H, J = 8,2 Hz), 1,70 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,03 (t, 1H), 4,20 (d, 2H, J = 4,40 Hz), 5,45 (m 1H), 6,23 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ejemplo 81



2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-aminopropiónico

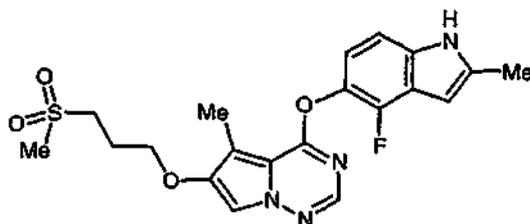
Etapa A

Se agitó una mezcla del Ejemplo 15 (60 mg, 0,0,16 mmol), N-Cbz-L-alanina (89 mg, 0,4 mmol), HATU (253 mg, 0,4 mmol), DIPEA (103 mg, 0,8 mmol) y DMAP (5 mg) en DMF (1 ml) durante una noche. Se eliminaron los volátiles al vacío y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa, proporcionando [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido 2-benciloxicarbonilamino-propiónico homoquiral en forma de un sólido blanco (77 mg, rendimiento del 84%).

Etapa B

Se agitó el compuesto de la etapa A anterior (60 mg, 0,11 mmol), Pd/C (6 mg) y formiato de amonio (200 mg) en DMF (1,5 ml) a T.A. durante 30 min. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y luego se filtró a través de un lecho corto de Celite®. Se lavó el filtrado con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se mezcló el producto con HCl 1N acuoso y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53 mg, rendimiento del 99%). EM: (M+H)⁺ = 442. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 1,45 (d, 3H, J = 6,60 Hz), 1,56 (d, 3H, J = 7,47 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,13 (c, 1H), 4,18 (d, 2H, J = 3,96 Hz), 5,45 (m 1H); 6,23 (s, 1H); 6,90 (dd, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ejemplo 82



4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonyl-propoxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

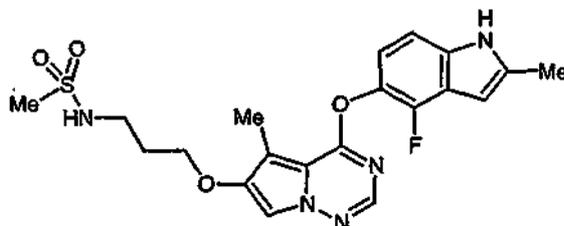
A. A una solución de 4-fenoxi-5-metil-6-hidroxipirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina (1,0 g, 4,15 mmol, preparada según lo descrito en el documento WO 00/71129, que se incorpora en la presente memoria por referencia), 3-metanosulfonylpropan-1-ol (1,15 g, 8,3 mmol) y PPh₃ (2,17 g, 8,3 mmol) en THF (12 ml) a 0°C, se añadió DEAD (1,42 g, 8,3 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). Se eliminaron los volátiles y se trituro el sólido obtenido con diclorometano, proporcionando 6-(3-metanosulfonylpropoxi)-5-metil-4-fenoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina en forma de un sólido blanco (1,1 g, rendimiento del 73%). EM: (M+H)⁺ = 362.

B. Se calentó una mezcla de 6-(3-metanosulfonyl-propoxi)-5-metil-4-fenoxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (1,1 g, 3,04 mmol), HCl (1N, 20 ml) y etanol (20 ml) a 80°C durante 3 h. Se eliminaron los volátiles al vacío. Se trituro el

sólido blanco con dietiléter/hexano (2:1), proporcionando 6-(3-metanosulfonyl-propoxy)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (820 mg, 95%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 286.

5 **C.** Se calentó una mezcla de 6-(3-metanosulfonyl-propoxy)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (620 mg, 2,17 mmol) y POCl₃ (10 ml) a 85°C durante 3 h. Se eliminó el POCl₃ al vacío, dando un sólido amarillo que se disolvió en diclorometano y se lavó sucesivamente con solución fría de NaHCO₃ y salmuera. Se secaron los orgánicos, se filtraron y se concentraron, proporcionando el cloroimidato intermedio crudo (610 mg), que se añadió a una solución previamente mezclada de 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol (664 mg, 4,02 mmol) y NaH (60% en aceite mineral, 160 mg, 4,02 mmol) en DMF a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 30 min, y se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa de LiCl al 10%, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, eluyendo de acetato de etilo al 10%/diclorometano a acetato de etilo al 30%/diclorometano). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío, dando un sólido que se lavó con MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (610 mg, rendimiento del 65%). EMAR (M+H)⁺ calcd. para C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 432,12675; encontrada: 433,1329. RMN de ¹H (d-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,99 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J=6,16 Hz), 3,31 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,50 (m, 2H). Anal. Calcd. para C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 0,4 H₂O: C 54,58; H 4,84; N 12,56; S 7,29; encontrado: C 54,61; H 4,92; N 12,65; S 7,33.

Ejemplo 83



20 **N-[3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxy)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-propil]-metanosulfonamida**

A. Se calentó una solución de 4-fenoxi-5-metil-6-hidroxi-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina (1,05 g, 4,35 mmol), 1,3-dibromopropano (4,0 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (3 g, 22 mmol) a 70°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, eluyendo de diclorometano a acetato de etilo al 20%/diclorometano), proporcionando el compuesto intermedio crudo (1,35 g, rendimiento del 86%). Se calentó el compuesto intermedio (1,3 g, 3,59 mmol) con metanosulfonamida (2,0 g, 21 mmol) y K₂CO₃ (4 g, 29 mmol) en DMF (15 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con solución de Na₂CO₃ al 5%, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, acetato de etilo al 20%/diclorometano), proporcionando *N*-[3-(5-metil-4-fenoxi-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy)-propil]-metanosulfonamida (1,1 g, 81%) en forma de un sólido blanco. EM: (M+H)⁺ = 377.

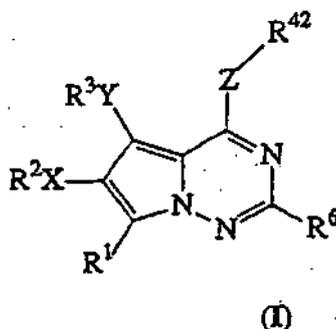
30 **B.** Se trató el compuesto de la etapa A anterior con metanosulfonamida mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 24, obteniéndose *N*-[3-(4-hidroxi-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy)-propil]-metanosulfonamida. (Rendimiento del 64%). EM: (M+H)⁺ = 301.

35 **C.** Se calentó una mezcla de *N*-[3-(4-hidroxi-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy)-propil]-metanosulfonamida (530 mg, 1,77 mmol) y POCl₃ a 80°C durante 1,5 h. Se eliminaron los volátiles y se diluyó el residuo con diclorometano, se lavó sucesivamente con solución fría de NaHCO₃ y salmuera, se secó y se concentró al vacío, proporcionando el cloroimidato intermedio (610 mg), que se calentó con 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol (495 mg, 3,0 mmol) y K₂CO₃ (3,0 g, 22 mmol) en DMF (8 ml) a 80-85°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se filtró el sólido. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/diclorometano. Se volvió a purificar el producto deseado mediante CLAR preparativa, proporcionando el compuesto del título (290 mg, rendimiento del 34%) en forma de un sólido tostado. EMAR (M+H)⁺ calcd. para C₂₀H₂₂FN₅O₄S: 447,1376, encontrada: 448,1476. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 6,88 (m, 1H), 4,04 (t, 2H, J = 5,72 Hz), 3,31 (t, 2H, J = 6,16 Hz), 2,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (m, 2H). Anal. Calcd. para C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 1,0 H₂O: 0,18 TFA: C 50,57; H 4,73; N 14,61; S 6,80. Encontrada: C 50,44; H 4,87; N 14,51; S 6,70.

45

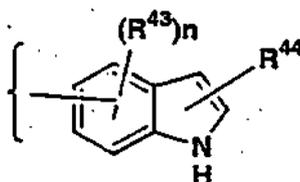
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto of fórmula (I)



en la que:

- 5 Z es O;
 X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halógeno, nitro y ciano, o X o Y están ausentes;
 R¹ es hidrógeno, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, halógeno, nitro o ciano;
 R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; con la condición de que cuando X sea halo, nitro o ciano, R² esté ausente, y cuando Y sea halo, nitro o ciano, R³ esté ausente;
 R⁶ es H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, NR⁷R⁸, OR⁹ o halógeno; R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;
 R²², R²³, R³³ y R³⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;
 R⁴² es



- (R⁴³)_n en la que n es igual a 0, 1 ó 2 y cada R⁴³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo; y
 R⁴⁴ es metilo o hidrógeno,
 con las condiciones adicionales de que:

- a. R² puede no ser hidrógeno si Y es SO, SO₂, NR¹³CO₂ o NR¹⁴SO₂; y
- b. R³ puede no ser hidrógeno si Y es SO, SO₂, NR¹³CO₂ o NR¹⁴SO₂;

o un enantiómero, diastereómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno o metilo; R⁶ es hidrógeno; R³ es alquilo (C₁-C₄) sin sustituir; y Z es oxígeno.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno; R³ es alquilo (C₁-C₄) sin sustituir; Y está ausente; X es oxígeno o nitrógeno; R⁴³ es flúor o hidrógeno; y R⁴⁴ es hidrógeno o metilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el X es oxígeno; R² es un alquilo sustituido y R⁴³ es flúor.
- 35 5. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
 1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-(aminosulfonil)aminobutan-2-ol,
 N-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-2-hidroxipropil}-

metanosulfonamida,

(2S)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,

(2R)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,

(2R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(2R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,

(2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol,

2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etanol,

N-{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-metanosulfonamida,

(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonyl-butan-2-ol,

(2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonyl-butan-2-ol,

5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina,

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina,

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina,

{1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metanosulfonyl-propil}-dimetilamina,

2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,

{2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletil}-metilamina,

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina,

[2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-dimetilaminopropiónico,

[2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-amino-4-metilpentanoico,

2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][12,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-aminopropiónico,

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonyl-propoxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina y

N-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

6. Un compuesto según la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste en:

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,

(2S)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,

(2R)-3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,

(2R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,

(2R)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,

(2S)-1-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,

5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina,

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina,

2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,

[2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-dimetilaminopropiónico,

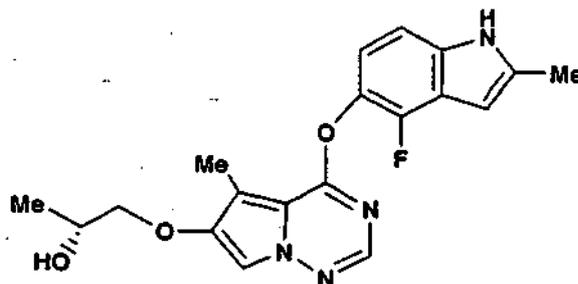
[2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-amino-4-metilpentanoico,

2-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletiléster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-aminopropiónico,

4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonyl-propoxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][12,4]triazina y

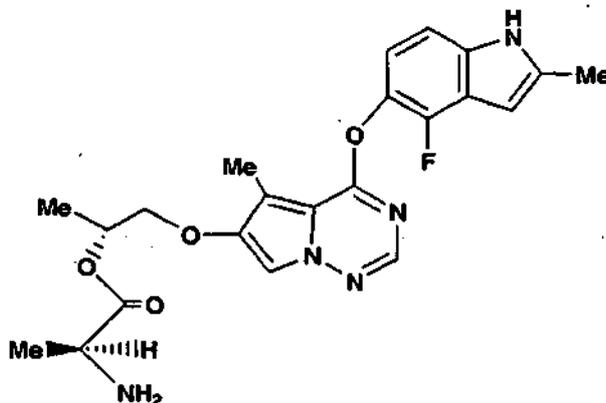
N-{3-[4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 9. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un agente anticancerígeno o citotóxico adicional.

10 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho agente anticancerígeno o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: limonita, inhibidores de la función integrina $\alpha\beta 3$, angiostatina, razoxina, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol
 15 exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, leuprolida, finasterida, herceptina, inhibidores de la metaloproteinasas, inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo uroquinasa, anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de
 20 factores de crecimiento, bevacizumab, cetuximab, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la serina/treonina quinasa, metotrexato, 5-fluorouracilo, purina, análogos de la adenosina, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa, vincristina, paclitaxel, docetaxel, análogos de epotilona, análogos de discodermolida, análogos de eleuterobina, etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, flavopiridoles, inhibidores de proteosomas, incluyendo bortezomib y modificadores de respuestas biológicas .

12. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, cáncer, enfermedades inflamatorias o autoinmunes en una especie de mamífero.

25 13. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso de la reivindicación 12, en el que el cáncer se selecciona entre carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata, piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkins, linfoma de no Hodgkins, linfoma de células vellosas y linfoma de
 30 Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; 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, tetratocarcinoma, osteosarcoma, xenodermia pigmentosa, keratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.