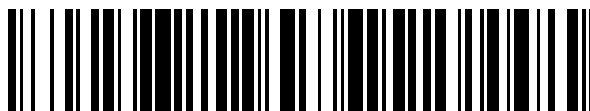


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 410**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07800042 .9**

96 Fecha de presentación: **08.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049542**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Pirrolotriazinas inhibidoras de quinasas**

30 Prioridad:

09.08.2006 US 821835 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

21.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

21.12.2012

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**FINK, BRIAN E. y
CHEN, PING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 410 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

Pirrolotriazinas inhibidoras de quinasas

Solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de América N° 60/821.835, presentada el 9 de Agosto de 2006, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirrolotriazina que son útiles como agentes anticáncer. La presente invención también se refiere a un procedimiento para el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades proliferativas y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes de la invención

- 15 Las Quinasas Relacionadas con la Tropomiosina (Trk) son una familia de receptores de tirosina quinasa compuesta por tres miembros de la familia, TrkA, TrkB y TrkC. Los Trk se unen con alta afinidad a, y median la transducción de la señal inducida por la familia de las Neurotrofinas de los ligandos cuyos miembros prototipo son el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), Neurotrofina 3, 4 y 5 (NT-3, NT-4 y NT-5). Además, se ha identificado un co-receptor que carece de actividad enzimática, p75, el cual une todas las neurotrofinas (NTs) con baja afinidad y regula la señalización de la neurotrofina. Se ha establecido un papel crítico de las Trks y de sus ligandos durante el desarrollo de los sistemas nerviosos central y periférico a través de estudios de 20 de disrupción genética en ratones. En particular, se mostró la interacción TrkA-NGF como un requisito para la supervivencia de determinadas poblaciones de neuronas periféricas implicadas en la mediación de la señalización del dolor. Además de estas consecuencias para el desarrollo de la señalización de Trk, también se ha documentado la desestabilización de este receptor y su vía de señalización en determinados tumores malignos. De particular interés son los informes de la expresión anormal de NGF y del receptor quinasa TrkA implicados en el desarrollo y la 25 progresión del carcinoma prostático humano y del adenocarcinoma ductal pancreático y la activación de los reordenamientos cromosómicos de las Trks en la leucemia mielógena aguda (AML), cánceres de tiroides y de mama y las mutaciones del punto receptor previstas para la activación de forma constitutiva en los tumores de colon. Además de estos mecanismos de activación, también se han presentado el receptor y el ligando elevados de Trk en una diversidad de tipos de tumores que incluyen el mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, ovárico y carcinoma pancreático. Se ha demostrado que las neurotrofinas y sus correspondientes subtipos de receptor de Trk ejercen una diversidad de respuestas pleiotrópicas en las células malignas, incluyendo la invasividad del tumor y la 30 quimiotaxis aumentadas, la activación de la apoptosis, la estimulación del crecimiento clonal, y la morfología celular alterada. Estos efectos se han observado en los carcinomas de próstata, mama, tiroides, colon, melanomas malignos, carcinomas de pulmón, glioblastomas, carcinoides pancreáticos y en una amplia diversidad de tumores pediátricos y derivados del neuroectodermo que incluyen el tumor de Wilm, neuroblastomas y meduloblastomas. Las neurotrofinas y sus subtipos de receptores se han implicado en estos cánceres a través de mecanismos autocrinos o paracrinos que incluyen las células de carcinoma y los tejidos circundantes de parénquima y de estroma. Además, se ha conseguido recientemente una reducción profunda o atenuada de forma significativa del dolor óseo provocado por la metástasis del cáncer de próstata mediante la utilización de un anticuerpo anti-NGF. En general, las 40 propiedades oncogénicas de la señalización de Trk en los múltiples tipos de tumor hacen de la modulación de la señalización del receptor de Trk un punto de intervención terapéutica potencialmente atractivo en diferentes tumores malignos.

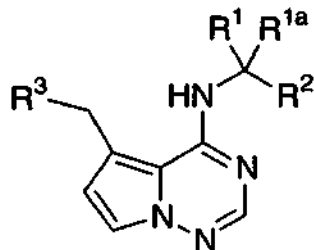
- 45 Los receptores de tirosina quinasa (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana consisten de forma característica en un dominio de unión del ligando extracelular conectado por un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular. En general, los RTK se activan mediante la oligomerización inducida por ligandos y la autofosforilación de la tirosina de sustratos intracelulares específicos tales como PLC γ , quinasa PI3, ras, y raf/MEK/Erk1. La actividad de tirosina quinasa es un requisito absoluto para la transducción de la señal a través de este tipo de receptor.

- 50 La familia Trk de los RTK se expresa frecuentemente en los cánceres de pulmón, mama, páncreas y próstata así como en determinados tipos de leucemia mielógena aguda y fibrosarcoma congénito. Se cree que la actividad de tirosina quinasa de Trk promueve la activación no regulada de la maquinaria de la proliferación celular. Se cree que los inhibidores de TrkA, TrkB o TrkC, quinasas, de forma individual o en combinación, tienen utilidad frente a algunos de los cánceres más comunes tales como cerebro, melanoma, mieloma múltiple, células escamosas, vejiga, 55 gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, esofágico, próstata, colorrectal, pulmón, renal, ovárico, ginecológico, cáncer de tiroides, y determinados tipos de tumores malignos hematológicos.

El documento WO 2006/047317, el documento WO 2006/007378 y el documento WO 2004/013145, todos desvelan los compuestos presentados como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de los receptores del factor de

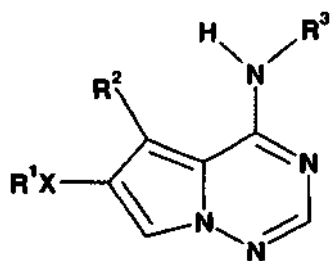
crecimiento, haciéndolos de ese modo útiles como agentes anticáncer.

El documento WO 2006/047317 desvela los compuestos de la siguiente fórmula (I): 1.



(I)

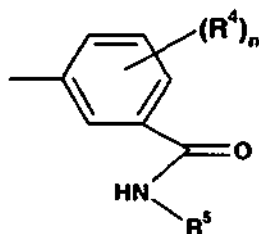
El documento WO 2006/007378 desvela los compuestos de la siguiente fórmula (I):



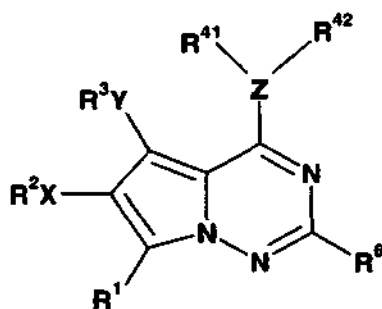
(I)

5

en la que R³ es

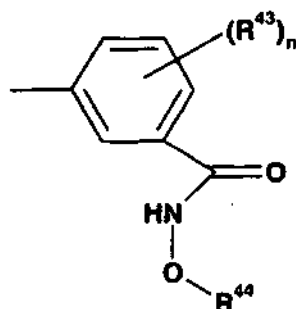


El documento WO 2004/013145 desvela los compuestos de la siguiente fórmula (I):



(I)

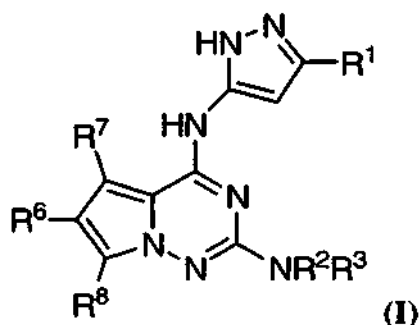
10 en la que, en el caso en el que Z = N, R⁴¹ es H, y R⁴² es:



Descripción detallada de la invención

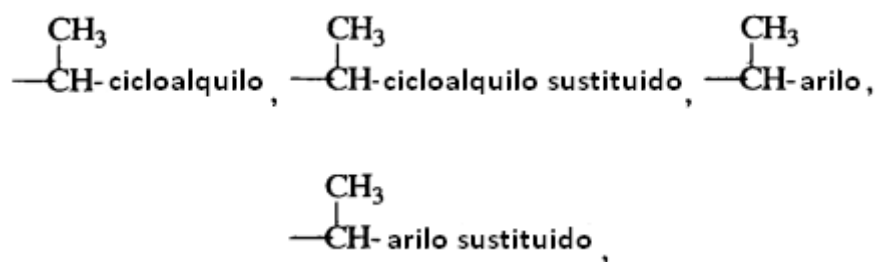
La presente invención proporciona los compuestos de fórmula I, las composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos, el uso de tales compuestos en la preparación de medicamentos y de tales compuestos para su uso como principios activos en el tratamiento.

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



en la que los símbolos tienen los siguientes significados y, para cada aparición, se seleccionan independientemente:

- R^1 es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o $-\text{CONR}^4\text{R}^5$;
 R^2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,



heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, $-\text{CONHR}^4$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo sustituido}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo sustituido}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH alquilo}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH-arilo sustituido}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH heteroarilo}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH heteroarilo sustituido}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ ó $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_n\text{-S-alquilo}$, dos de los cuales pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del anillo a condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

R^4 y R^5 son hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ó fenilo;

R^6 y R^7 son hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, ciano, amino o amino sustituido;

R^8 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ ó heterociclilo $\text{C}_4\text{-C}_8$ con al menos un átomo en el anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R^8 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{OH}$, OR^9 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^9$, $-\text{OCONHR}^9$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{NHCONHR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S(=O)R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; dichos sustituyentes en el grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido son uno o más hidrógeno, halógeno, alquilo,

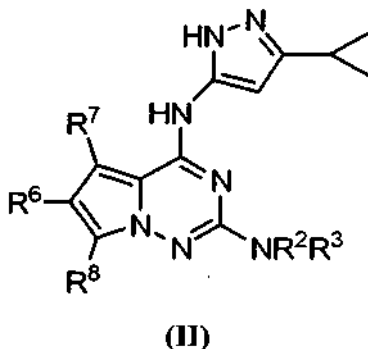
alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi o ariloxi sustituido;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ó alcoxi C_1-C_6 ;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

ó una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

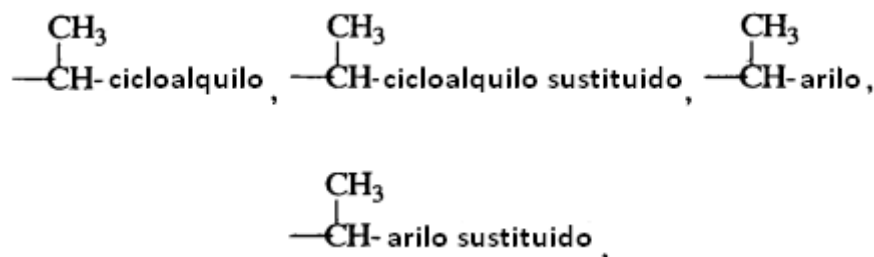
En otra realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula II



en la que:

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,



heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, $-CONHR^4$, $-CONHSO_2R^4$, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -arilo sustituido, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo sustituido, $-(CHR^4)_nCONH$ alquilo, $-(CHR^4)_nCONH$ -arilo sustituido, $-(CHR^4)_nCONH$ heteroarilo, $-(CHR^4)_nCONH$ heteroarilo sustituido, $-(CHR^4)_nCONH(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_2(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_2(CH_2)_n-NH_2$ ó $-(CH_2)_2(CH_2)_n-S$ -alquilo, dos de los cuales pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del anillo a condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ó fenilo;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, amino o amino sustituido;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilalquilo C_1-C_5 ó heterociclilo C_4-C_8 con al menos un átomo en el anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R^8 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en $-OH$, OR^9 , $-NH_2$, $-NR^9R^{10}$, $-CONHR^9$, $-OCONHR^9$, $-CONHSO_2R^9$, $-NHCONHR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-SO_2R^9$ y $-SO_2NR^9R^{10}$;

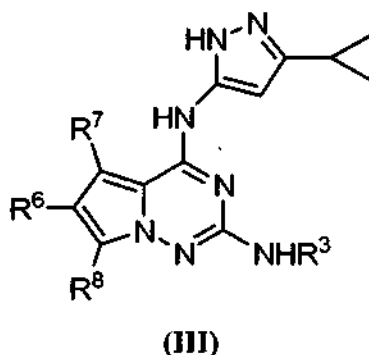
R^9 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; dichos sustituyentes en el grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido son uno o más hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi o ariloxi sustituido;

R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ó alcoxi C_1-C_6 ;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

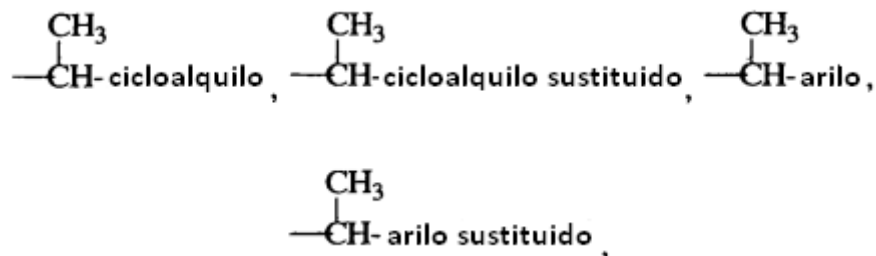
ó una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



en la que:

R³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,



- 5 heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -CONHR⁴, -CONHSO₂R⁴, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-arilo sustituido, -(CH₂)_n-heteroarilo, -(CH₂)_n-heteroarilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH alquilo, -(CHR⁴)_nCONH-arilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH heteroarilo, -(CHR⁴)_nCONH heteroarilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH(CH₂)_n-OH, -(CH₂)₂(CH₂)_n-OH, -(CH₂)₂(CH₂)_n-NH₂ ó -(CH₂)₂(CH₂)_n-S-alquilo, dos de los cuales pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del anillo a condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;
- 10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ ó fenilo;
R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, amino o amino sustituido;
R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo C₁-C₅ ó heterociclilo C₄-C₈ con al menos un átomo en el anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R⁸ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, OR⁸, -NH₂, -NR⁸R⁹, -CONHR⁸, -OCONHR⁹, -CONHSO₂R⁹, -NHCONHR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -SO₂R⁹ y -SO₂N R⁹R¹⁰;
- 15 R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; dichos sustituyentes en el grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido son uno o más hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi o ariloxi sustituido;
- 20 R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ó alcoxi C₁-C₆;
n es 0,1,2,3 ó 4;
ó una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

- N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N²-((1S)-1-ciclohexiletil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N²-(1-bencil-4-piperidinil)-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N²-((3R)-1-bencil-3-pirrolidinil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
30 N²-((3S)-1-bencil-3-pirrolidinil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-((3S)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-pirrolidinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-((1S)-1-metilpentil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-(2-(metilsulfanil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
35 (S)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
N²-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)-N⁴-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

Las siguientes son definiciones de los términos que se pueden usar en la presente memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a aquel grupo o término durante toda la presente memoria descriptiva de forma individual o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, quiere decir que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado están sustituidos con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Los dobles enlaces en el anillo, como se usa en presente documento, son dobles enlaces que están formados entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 grupos R³, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R³ y R³ en cada aparición se selecciona independientemente entre la definición de R³. También, sólo se aceptan combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en los que existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para producir otros compuestos de la presente invención. De este modo, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno como su derivado N-óxido (N→O) mostrados.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo no sustituido 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 sustituido de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido, por ejemplo, con uno a cuatro sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, arilo, alcanoilo, arilo, alcanoilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcaniloamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo CONH₂, carbamilo sustituido, por ejemplo CONH alquilo, CONH arilo, CONH arilalquilo o los casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclilo sustituido. Cuando se indicó anteriormente que el sustituyente está sustituido adicionalmente lo estará con alquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo.

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

El término "haloalquilo" pretende incluir los grupos hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena ramificada como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 ó más halógenos (por ejemplo -C_vF_w en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico 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 pueden estar sustituidos.

El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo arilo o a un arilo sustituido unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo, en el que el grupo alquilo puede ser de cadena ramificada o lineal. En el caso de un " arilalquilo sustituido ", la parte Alquilo del grupo puede, además de ser de cadena ramificada o lineal, estar sustituido como se relató anteriormente para los grupos alquilo sustituido y el grupo arilo puede estar sustituido como se relató con arilo sustituido.

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

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido, por ejemplo, con uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, ariloxi, arilalquilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, ariltio, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede estar sustituido adicionalmente con hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo o arilalquilo.

El término "heteroarilo" se refiere por ejemplo a un grupo aromático, opcionalmente sustituido, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 6 miembros, bicíclico de 7 a 10 miembros, ó tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.

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 más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro enlaces dobles.

El término "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno sustituido, por ejemplo, con uno a dos sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, piridilo y similares.

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 más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, con uno a cuatro enlaces triples.

El término "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino sustituido, por ejemplo, con un sustituyente, tal como, halo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclilo, por ejemplo imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, piridilo y similares.

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

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Heterociclo incluye cualquier grupo bicíclico en el que un anillo heterocíclico está condensado con un segundo anillo, que puede ser carbocíclico (por ejemplo, fusión con benzo) o heterocíclico. Cuando un heterociclo se menciona como un "heterociclo aromático" o "heteroarilo," esto quiere decir que un anillo totalmente insaturado, es decir, aromático, está presente en el heterociclo. Un heterociclo aromático solamente necesita un anillo para ser aromático, si está presente más de un anillo. La parte aromática del heterociclo aromático puede ser un carbociclo o un heterociclo. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre en el heterociclo se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p). El átomo de nitrógeno puede estar no sustituido (es decir, N o NH) o sustituido (es decir, NR en el que R es un sustituyente) y puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes el uno al otro. Es preferente que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Se debe indicar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los anillos con puente y espiro también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferentes incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se indica que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo presenta puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. Los anillos espiro se forman cuando dos o más átomos (es decir, C, O, N o S) de una cadena se unen al mismo átomo de carbono de un heterociclo (o carbociclo si está condensado con un heterociclo). Cuando está presente un anillo espiro, los sustituyentes mencionados para el anillo pueden estar también presentes en el espiro. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

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

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinil] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazano, benzotipiranilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranilo sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o arilalquilo como se ha descrito anteriormente o uno o más grupos como se ha descrito anteriormente como sustituyentes alquilo. También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros ó bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, ó 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, o insaturado (aromático). Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano, [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, y tetrahidronaftilo. Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferentes son uno o dos átomos de carbono. Se indica que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo presenta puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "opcionalmente sustituido" tal y como se refiere a "anillo carbocíclico" en el presente documento indica que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo que se pueden sustituir con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferentemente alquilo inferior), alcoxi (preferentemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferentemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferentemente un dialquilamino [inferior]), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido (preferentemente alquil amido inferior), alcoxialquilo (preferentemente un alcoxi[inferior] alquilo inferior), alcoxycarbonilo (preferentemente un alcoxycarbonilo inferior), alquilcarboniloxi (preferentemente un alquilcarboniloxi inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

Los términos "heteroátomos" incluirán oxígeno, azufre y nitrógeno.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para mencionar aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico responsable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica por la producción de sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de restos básicos tales como aminas; sales básicas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las obtenidas a partir de los ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre 1,2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, y toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas libres de ácido o de base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, son preferentes los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

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

Los compuestos que se han descrito en el presente documento tienen centros asimétricos y se muestran como sustituidos en la posición trans. El modelo de sustitución en la posición trans mostrado y su imagen especular ambos se incluyen en la invención reivindicada en el momento actual. En una realización, es preferente la estereoquímica absoluta mostrada. En otra realización, es preferente la imagen especular de la estereoquímica mostrada.

Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica se pueden aislar en las formas ópticamente activa o racémica. Es bien conocido en la técnica la forma de preparación de las formas ópticamente activas, tal como por resolución de las formas racémicas o por síntesis a partir de los materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos que se han descrito en el presente documento, y dichos isómeros estables todos se contemplan en la presente invención. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas con isomería geométrica de una estructura, a menos que se indique de forma específica la forma estereoquímica o isomérica. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios producidos a partir de estos se consideran como parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran como parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I también pueden tener formas profármaco. Ya que se conoce que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, elaboración, etc.) los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármaco. De este modo, la presente invención pretende incluir los profármacos de los compuestos, procedimientos de administración de los mismos y las composiciones que contienen los mismos reivindicados en el momento actual. Se pretende que "profármacos" incluyan cualquier vehículo unido de forma covalente que libere un fármaco precursor activo de la presente invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra en un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan por modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal modo que las modificaciones se escinden del compuesto precursor, en la manipulación de rutina o *in vivo*. Los profármacos incluyen los compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco de la presente invención a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato, y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para los ejemplos de tales derivados de profármaco, véanse:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 112, en las páginas 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, en las páginas. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, páginas 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, página 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, y col., Chem Phar Bull., Vol. 32, página 692 (1984).

La preparación de profármacos es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido de Gran Bretaña, 1994, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Se debería entender adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula I están también dentro del ámbito de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

"Compuesto estable" y "estructura estable" quieren indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Es preferente que los compuestos que se han mencionado en el momento presente no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H, o S(O)H.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento de una patología en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevención de que se produzca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que lo posee; (b) inhibición de la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) alivio de la patología, es decir, provocando el retroceso de la patología.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir las enfermedades y/o las afecciones relacionadas con Trk. La combinación de los compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se ha descrito, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul., 22: 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos en forma de un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra de forma más clara en las concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, efecto antitrombótico aumentado, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La presente invención incluye adicionalmente las composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios aceptados por lo general en la técnica para la administración a los animales de los agentes biológicamente activos, en particular, a los mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el principio; la vía pretendida para la administración de la composición; y la indicación terapéutica que se tiene como diana. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen los medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas de dosificación sólida y semisólida. Tales vehículos pueden incluir un número de diferentes ingredientes y aditivos además del principio activo, siendo incluidos tales ingredientes adicionales en la formulación para una diversidad de razones, *por ejemplo*, la estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables, y de los factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes rápidamente disponibles tales como, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Utilidad

La presente invención se basa en el descubrimiento de que determinadas pirrolotriazinas son inhibidores de las proteínas quinasas. De forma más específica, las pirrolotriazinas tales como aquellas que se describen en la presente invención inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa de los miembros de la familia de receptores TRK. Estos inhibidores serán útiles en el tratamiento de las enfermedades proliferativas que son dependientes de la señalización por uno o más de estos receptores. Tales enfermedades incluyen los tumores sólidos de páncreas, próstata, pulmón, cabeza y cuello, mama, colon, ovario, así como otros tipos de tumor incluyendo el mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma y otros trastornos hematológicos tales como la leucemia mielógena aguda. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en los mamíferos. En particular, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento y/o la metástasis de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que se asocian con TrkA, TrkB, TrkC, Flt-3 (quinasa-3 de tipo Fms) y Tie-2, especialmente aquellos tumores que dependen de forma significativa de TrkA, TrkB, TrkC, Flt-3, Tie-2 para su crecimiento y propagación, incluyendo *por ejemplo*, los cánceres de tiroides, mama, colon, páncreas, o una diversidad de tipos de tumores que incluyen el mieloma múltiple, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma y leucemia mielógena aguda.

De este modo de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se proporciona un compuesto o una sal en forma de un principio activo para su uso en un procedimiento para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento mediante la administración a dicho animal de una cantidad eficaz del mismo, en el que el principio activo es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En virtud de su capacidad para la inhibición de las quinasas TrkA, TrkB, TrkC, Flt-3 y Tie-2, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de las enfermedades proliferativas, que incluyen cáncer. Se ha mostrado que las quinasas receptoras TrkA, TrkB y TrkC se expresan y se activan en los tumores que incluyen tiroides, mama, colon, leucemia mielógena aguda y también se han presentado los receptores Trk elevados y los

correspondientes ligandos en una diversidad de tipos de tumor que incluyen el mieloma múltiple, melanoma, carcinoma pancreático, neuroblastoma y glioblastoma. Se espera por lo tanto que los inhibidores de las quinasas TrkA, TrkB y TrkC tengan eficacia en el tratamiento de los tumores que dependen de la señalización de uno o ambos de los dos receptores. Se espera de estos compuestos tengan eficacia como agente único o en combinación (de forma simultánea o de forma secuencial) con otros agentes quimioterapéuticos tales como Taxol[®], adriamicina, y cisplatina.

El tratamiento antiproliferativo que se ha definido anteriormente en el presente documento se puede aplicar como una terapia única o puede incluir, además de un compuesto de la presente invención, una u otras sustancias y/o tratamientos más. Se puede conseguir dicho tratamiento mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles junto con los agentes y tratamientos anticáncer y citotóxicos, que incluyen la radiación. Si se formulan en forma de una dosis fija, tal combinación de productos emplea los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación que se describe a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I se pueden usar de forma secuencial con los agentes y el tratamiento anticáncer o citotóxico conocidos, que incluye la radiación cuando una formulación de la combinación no es apropiada.

El término agente "anti-cáncer" incluye cualquier agente conocido que sea útil para el tratamiento del cáncer incluyendo los siguientes: 17 α -etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de las metaloproteinasas de matriz; inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (Avastin[®]) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2 que incluyen anticuerpos anti-HER2 (Herceptin); inhibidores de EGFR i que incluyen gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921, y MKI-833; inhibidores de pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, y GW-572016; inhibidores de Src, por ejemplo Gleevec[®] y dasatinib (Sprycel[®]); Casodex[®] (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno; inhibidores de la quinasa MEK-1, inhibidores de la quinasa MAPK, inhibidores de la quinasa PI3; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes anti-angiogénicos y antivasculares los cuales, mediante la interrupción del flujo sanguíneo a los tumores sólidos, hacen a las células cancerígenas quiescentes al privarlas de nutrición; esterilización, que hace no proliferativos a los carcinomas androgénicos; inhibidores de las tirosina quinasas no receptoras y receptoras; inhibidores de la señalización de la integrina; agentes que actúan como tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxycarbonil-4-desacetil-3'-difenil-3'-N-dibenzoil-4-O-metoxycarbonil-paclitaxel, carbonato de metilo C-4 de paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17oxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletienil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14,1,0]heptadecano-5,9-diona, y los derivados de los mismos; inhibidores de CDK, inhibidores del ciclo de antiproliferación celular, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de la topoisomerasa I, camptotecina, topotecán, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de la purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de la glutamina, por ejemplo DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalano, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones, e interleuquinas.

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

- (i) agentes antiangiogénicos que funcionan mediante diferentes mecanismos a partir de aquellos que se han definido anteriormente en el presente documento (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), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, boraol, exemestano), antihormonas, antiprogestágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo, finasterida),

inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasión (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa tales como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y las combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, análogos de purina y de adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales de intercalado (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida nitrosoureas, tiotepa; agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes microtubulares más nuevos tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida, y análogos de eleuterobina; inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del proteasoma tales como Velcade® (bortezomib).

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

Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, que incluyen (pero no se limitan a) los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de próstata, adenocarcinoma ductal pancreático, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas, y tiroides;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma, y meduloblastoma; y
- enfermedades malignas hematológicas tales como la leucemia mielógena aguda (AML)
- otros tumores, incluyendo melanoma y mieloma múltiple.

Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que ponga de relieve la proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis por adenomatosis familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de la angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas y enfermedad inflamatoria del intestino.

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

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tal como leucemia mielógena aguda) que se puede asociar con las secuencias de la transducción de la señal que funcionan a través de quinasas tales como las quinasas Flt-3 (quinasa-3 de tipo Fme), Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR e IGFR.

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

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

Si se formula en forma de una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación que se ha descrito anteriormente y el otro principio farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar de forma secuencial con agentes anticáncer o citotóxicos conocidos cuando no es apropiada una formulación de una combinación. La presente invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I se pueden administrar antes o después de la administración del agente o agentes

anticáncer o citotóxicos conocidos.

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

Ensayos biológicos

5 TrkA

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de tirosina quinasa de TrkA se puede medir usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno, poliGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). El dominio de quinasa del receptor TrkA humano se expresa en células de insecto Sf9 en forma de proteína de fusión de histidina (His) usando un sistema de expresión en baculovirus. La proteína se purifica a partir de los lisados de estas células usando una columna de afinidad Ni-NTA. Después de purificar la enzima recombinante, se activa por incubación con ATP frío. El ensayo enzimático se lleva a cabo en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo primero se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyen en serie en una placa de 96 pocillos. Los compuestos diluidos en serie se transfieren a la placa de ensayo de 96 pocillos de manera que la concentración final de DMSO en el ensayo enzimático es de un 1,64%. Todos los componentes del ensayo se diluyen en tampón de fosforilación (MOPS 20 mm, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, Brij-35 al 0,015%, 0,1 mg/ml de BSA, Beta-Mercaptoetanol al 0,0025%). La enzima recombinante se añade a la placa de ensayo que contiene el compuesto de ensayo y la reacción se inicia con una solución de sustrato que contiene una concentración final de 0,1 mg/ml de PGT, ATP 30 uM, y 0,008 mCi/ml de ³³P-gamma ATP (3000 Ci/mmol) (Perkin Elmer™). Después de una incubación de 1 hora a 30 °C, la reacción se termina con TCA al 10% y se incuba a 4 °C durante 1 hora. La reacción se filtra en una placa de filtro GF/CTM Unifilter® (Perkin Elmer™) que se ha prehumedecido con Pirofosfato Na 0,1 M. Después se añade Microscint-20 (Perkin Elmer™) a la placa de filtro seca y se cuantifica el ³³P-fosforilado PGT capturado en un contador de placa de microcentelleo (TopCount-NXT™ (Perkin Elmer™)). La inhibición de la actividad enzimática de la quinasa mediante el compuesto de ensayo se detecta por una reducción en el centelleo, y la concentración del compuesto que se necesita para inhibir la señal en un 50% se presenta en forma del valor de Cl₅₀ para el compuesto de ensayo.

TrkB

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

Los compuestos presentes inhiben TrkA y TrkB con valores de Cl₅₀ de 0,001 a 10 µM. Los compuestos preferentes tienen valores de Cl₅₀ entre 0,001 - 2,5 µM. Los compuestos más preferentes tienen valores de Cl₅₀ entre 0,001 - 0,5 µM. Los compuestos más preferentes tienen valores de entre 0,001 - 0,1 µM.

Los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron en los ensayos de TrkA y TrkB que se han descrito anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto	Actividad de Quinasa (Cl ₅₀ , µM)	
	TrkA	TrkB
2	0,0001	0,0003

(continuación)

Compuesto	Actividad de Quinasa (CI ₅₀ , µM)	
	TrkA	TrkB
43	0,0003	0,0003
38	0,0005	0,0009
28	0,0007	0,0007
44	0,001	0,002
40	0,003	0,004
12	0,006	0,035
49	0,012	0,005
41	0,018	0,031
9	0,074	0,225

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas emplean en los procedimientos de preparación y en los Ejemplos:

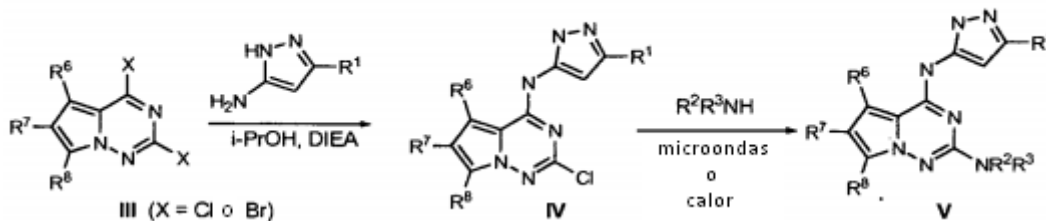
- 5 h = horas
 DCM = diclorometano
 THF = tetrahidrofurano
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 DIEA = diisopropiletil amina
 i-PrOH = alcohol isopropílico
 10 TFA = ácido trifluoroacético
 min = minutos
 DMF = dimetilformamida
 EDC = N-(3-Dimetilaminopropil)N'-etilcarbodiimida
 HOBt = hidroxibenzotriazol
 15 NMP = N-metilpirrolidinona
 EtOAc = acetato de etilo
 AcOH = ácido acético
 Reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
 salmuera = solución acuosa saturada de cloruro sódico
 20 Et₃N = trietilamina
 t_R = tiempo de retención

Procedimientos de preparación

Determinados compuestos de fórmula I se pueden preparar por lo general de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de los expertos en la materia.

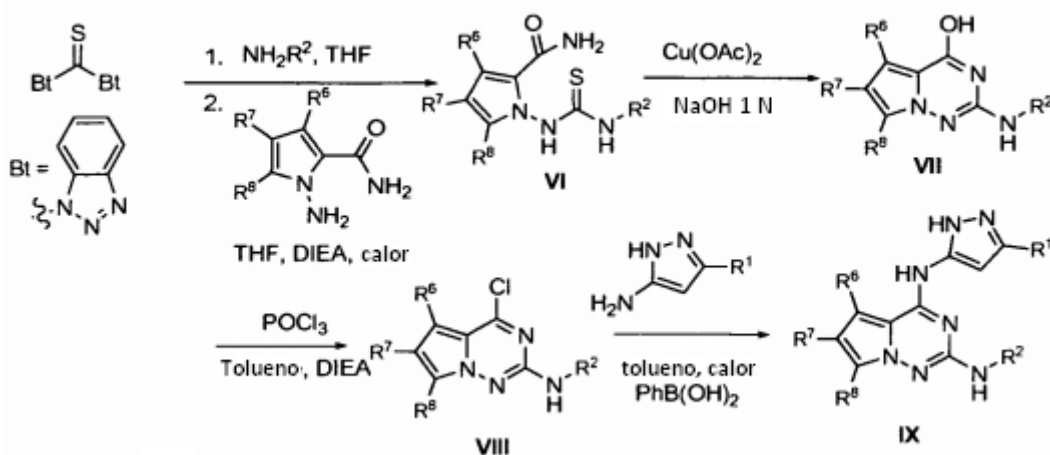
- 25 El Esquema 1 ilustra una vía hacia los compuestos de fórmula I. Una dihalo-pirrolotriazina **III** adecuada se puede tratar con un amino pirazol sustituido de forma apropiada en un disolvente adecuado tal como isopropanol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina para producir los compuestos de fórmula general **IV**. El segundo halógeno puede estar desplazado por las aminas térmicamente o en condiciones de microondas usando la amina o dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente en presencia o ausencia de un catalizador de metal de transición tal como Pd y un ligando correspondiente basado en fósforo para producir los compuestos de fórmula **V**.
 30

Esquema 1



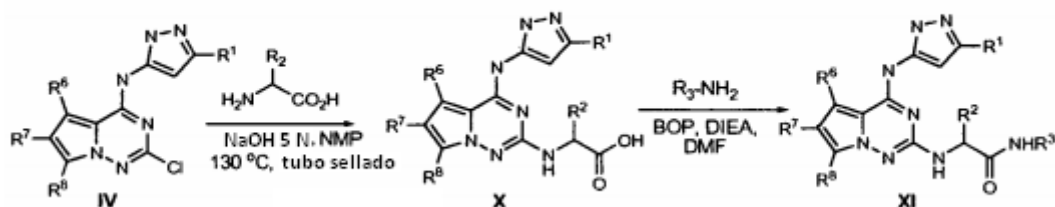
Como alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se ha perfilado en el Esquema 2. Bis(1-benzotriazolil)metanotioina se puede tratar con una amina primaria seguido de 1-amino-2-pirrol carboxamida para producir la tiourea VI. La tiourea VI se puede ciclar usando un metal de transición tal como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en condiciones básicas para producir la pirrolotriazina VII. El tratamiento con un reactivo de cloración adecuado tal como POCl_3 produce el cloroimidato VIII que se puede tratar con un amino pirazol sustituido de forma apropiada en presencia de un ácido tal como un ácido borónico para producir los compuestos de fórmula IX.

Esquema 2



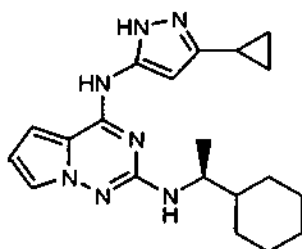
Adicionalmente, los compuestos de fórmula general II se pueden preparar a partir de IV por tratamiento con la sal sódica de un aminoácido en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona (NMP) a una temperatura elevada para producir los compuestos de fórmula X. Los compuestos de fórmula X se pueden preparar adicionalmente a través del acoplamiento de aminas en condiciones convencionales de acoplamiento de péptidos tales como reactivo Bop para producir los compuestos de fórmula XI.

Esquema 3

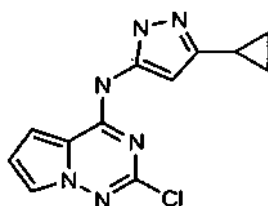


Ejemplo 1

N^2 -((1S)-1-ciclohexiletil)- N^4 -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina

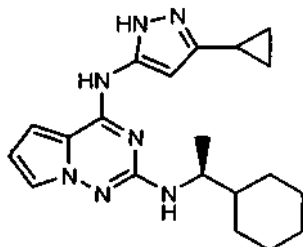


1A. Preparación de 2-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una solución de 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (1,5 g, 5,3 mmol) en *i*-PrOH (15 ml) se trató con 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (657 mg, 5,3 mmol) y DIEA (0,92 ml, 5,3 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se filtró. La torta de filtro se lavó con *i*-PrOH frío y se secó al vacío para producir **1A** en forma de un sólido (1,3 g, 90%). t_R de HPLC = 3,301 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). $[M+H]^+$ = 275,37.

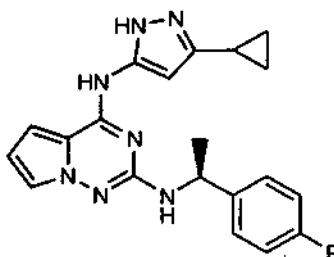
1B. Preparación de N²-((1S)-1-ciclohexiletíl)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina

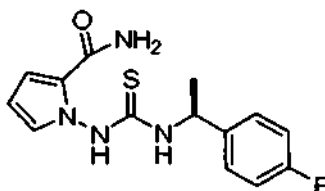


Una mezcla de 2-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (**1A**) (200 mg, 0,74 mmol) y (S)-1-ciclohexiletanamina (0,5 ml) se calentó en un tubo de seguridad para microondas (10 ml) a 120 °C durante 60 minutos usando una potencia continua de 300 W. El progreso de la reacción se controló por HPLC. La reacción se calentó de nuevo a 120 °C durante 60 minutos usando una potencia continua de 300 W, seguido de 3 h a 120 °C. La reacción se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de un sólido (220 mg, 40%). t_R de HPLC = 3,581 min (columna Chromolith SpeedROD de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). $[M+H]^+$ = 366,30.

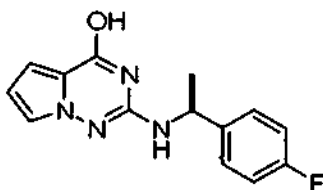
Ejemplo 2

N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina

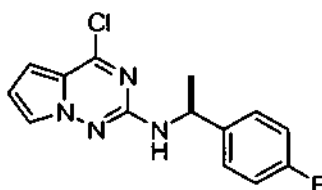


2A. Preparación de (S)-1-(3-(1-(4-fluorofenil)etil)tioureido)-1H-pirrol-2-carboxamida

Una solución de di(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanotioina (3,0 g, 10,7 mmol) en THF (60 ml) se trató con (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (1,49 g, 10,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida (1,33 g, 10,7 mmol), seguido de trietilamina (2,9 ml, 10,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ del 0% al 2%) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido (2,4 g, 73%). *t_R* de HPLC = 2,636 min (columna Combiscreen ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). [M+H]⁺ = 307,33.

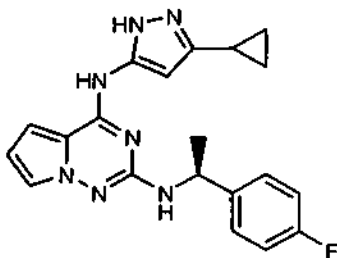
2B. Preparación de (S)-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol

Una suspensión de **2A** (2,4 g, 7,8 mmol) y Cu(OAc)₂ · H₂O (1,87 g, 9,4 mmol) en NaOH 1 N (46,8 ml) se calentó a 100 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite, aclarando con una pequeña cantidad de NaOH 1 N frío. El filtrado se llevó hasta un pH de 6 con ácido acético y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna YMC ODS-A 5 uM de 30 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene TFA al 0,1%, gradiente de 15 min, controlado a 220 nm) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido (1,5 g, 71%). *t_R* de HPLC = 3,128 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H]⁺ = 273,28.

2C. Preparación de (S)-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol

Una solución de **2B** (200 mg, 0,74 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con POCl₃ (0,082 ml, 0,88 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,67 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada NaHCO₃ (25 ml) enfriada en hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El cloruro en bruto se pasó a través de una capa de SiO₂ (EtOAc/Hexanos al 10%) para producir el compuesto deseado en forma de un aceite (210 mg, 98%). *t_R* de HPLC = 3,816 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 nm). [M+H]⁺ = 291,24.

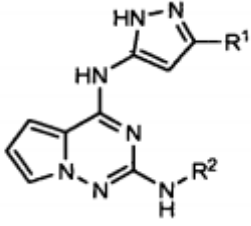
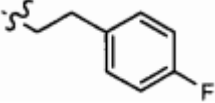
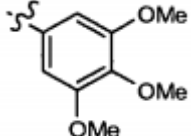
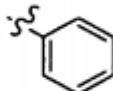
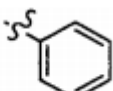
2D. Preparación de N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina



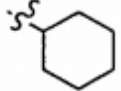
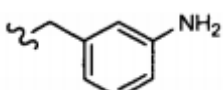
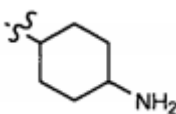
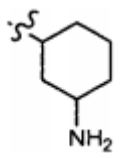
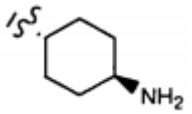
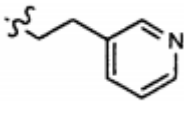
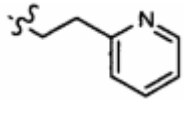
Una solución de **2C** (100 mg, 0,34 mmol) en tolueno (3 ml) se trató con ácido fenilborónico (82 mg, 0,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (209 mg, 1,7 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante cuatro horas. Se añadió una cantidad adicional de ácido fenilborónico (82 mg, 0,52 mmol) y la reacción se calentó durante 16 horas. Se añadió más ácido fenilborónico (82 mg, 0,52 mmol) y la temperatura se elevó hasta 90 °C y se continuó con la agitación durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna YMC ODS-A 5 uM de 30 x 100 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene TFA al 0,1%, gradiente 30 min, controlado a 220 nm) para producir el compuesto del título (76 mg, 46%). t_R HPLC = 3,123 min (YMC Combiscreen S5 ODS 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 224 nm). $[M+H]^+ = 378,20$.

Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se han sintetizado usando los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 1 a 2.

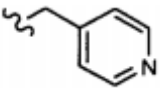
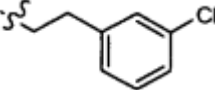
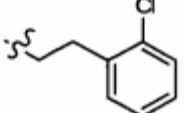
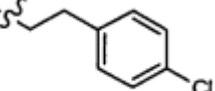
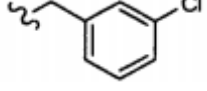
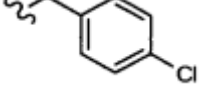
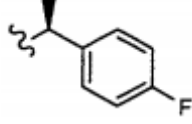
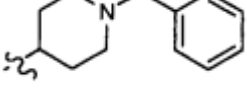
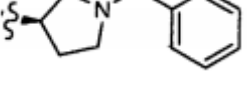
TABLA 1

					
Ej. N°.	R ¹	R ²	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret de HPLC (min)
3	Me		N ² -(2-(4-fluorofenil)etil)-N ⁴ -(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	352	1,55 ^d
4	Me		N ⁴ -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N ² -(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	396	1,605 ^d
5	Me		N ⁴ -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N ² -fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	306	1,632 ^d
6			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	332	2,137 ^d

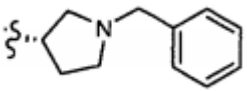
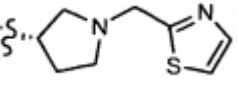
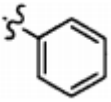
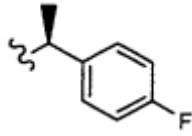
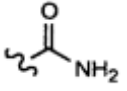
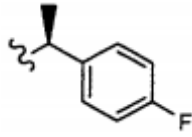
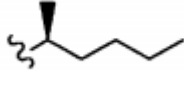
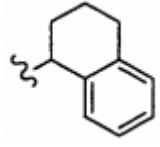
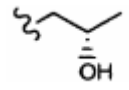
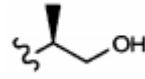
(continuación)

Ej. N°.	R1	R2	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret de HPLC (min)
7	Me		N ² -(4-aminobutil)-N ⁴ -(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	301	1,37 ^e
8	Me		N ² -(2-aminoetil)-N ⁴ -(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	273	1,26 ^e
9	Me		N ² -ciclohexil-N ⁴ -(5-metil-1 <i>N</i> -pirazol-3-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	312	2,28 ^e
10			N ² -(3-aminobencil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	361	1,163 ^d
11			N ² -(4-aminociclohexil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	353	1,222 ^d
12			N ² -(3-aminociclohexil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	353	1,218 ^d
13	Me		N ² -(trans-4-aminociclohexil)-N ⁴ -(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	327,1	1,967 ^c
14			N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-N ² -(2-(3-piridinil)etil)pirrolo [2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	361	1,087 ^d
15			N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-N ² -(2-(2-piridinil)etil)pirrolo [2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	361	1,117 ^d

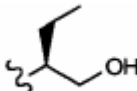
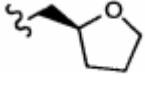
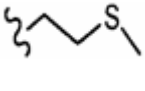
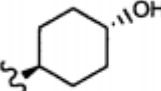
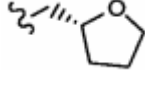
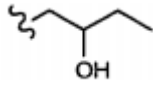
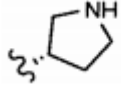
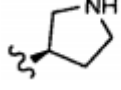
(continuación)

Ej. N°.	R1	R2	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret de HPLC (min)
16			N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-N ² -(4-piridinilmetil)pirrolo [2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazina-2,4-diamina	347	1,065 ^d
17			N ² -(2-(3-clorofenil) etil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo [2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazina-2,4-diamina	395	1,685d
18			N ² -(2-(2-clorofenil) etil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo [2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazina-2,4-diamina	395	1,677 ^d
19			N ² -(2-(4-clorofenil) etil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo [2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazina-2,4-diamina	395	1,698 ^d
20			N ² -(3-clorobencil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazina-2,4-diamina	381	1,633d
21			N ² -(4-clorobencil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	381	1,647 ^d
23			N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-N ² -((1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil) etil) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	378,2	3,123 ^a
24			N ² -(1-bencil-4-piperidinil)-N ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	429	2,21 ^e
25			N ² -((3 <i>R</i>)-1-bencil-3-Pirrolidinil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4] triazina-2,4-diamina	415,3	2,163 ^a

(continuación)

Ej. N°.	R1	R2	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret de HPLC (min)
26			N ² -((3S)-1-bencil-3-pirrolidinil)-N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazina-2,4-diamina	415,3	2,157 ^a
27			N ⁴ -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N ² -((3S)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-pirrolidinil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	442	1,98 ^e
28			N ² -((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)-N ⁴ -(3-fenil-1H-pirazol-5-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazina-2,4-diamina	414,18	3,578 ^a
29			5-((2-(((1S)-1-(4-fluorofenil) etil)amino) pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-il)amino)-1H-pirazol-3- carboxamida	381,32	2,623 ^b
30			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -((1S)-1-metilpentil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	340,41	3,405 ^b
31			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	386,36	3,426b
32			3-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-2-il)amino)-1-propanol	314,39	2,198a
33			(2S)-1-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-2-propanol	314,43	2,297b
34			(2S)-2-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-1-propanol	314,34	2,264a

(continuación)

Ej. N°.	R1	R2	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret de HPLC (min)
35			(2S)-2-((4-((3-ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)amino) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-1-butanol	328,32	2,483a
36			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -((2S)-tetrahydro-2-furanilmetil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	340,34	2,590a
37			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -(2-(metilsulfanil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	330,25	2,693b
38			trans-4-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)ciclohexanol	354,28	2,447 ^b
39			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -((2R)-tetrahydro-2-furanilmetil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	340,23	2,560 ^b
40			1-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-2-butanol	328,24	2,523 ^a
41			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -((3S)-3-pirrolidinil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	325,27	1,705 ^a
42			N ⁴ -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N ² -((3R)-3-pirrolidinil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina	325,26	1,778 ^b

Condiciones de HPLC:

(a) Columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 ó 254 nm

(b) Columna Chromolith SpeedROD de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 220 ó 254 nm

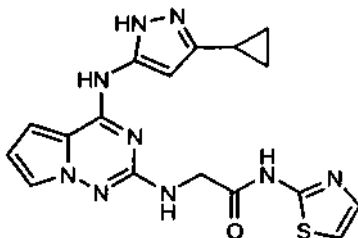
(c) Columna YMC de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene TFA al 0,1%, gradiente de 4 min, controlado a 220 ó 254 nm

(d) Columna Phenomenex-luna S10 de 3,0 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 2 min, controlado a 220 ó 254 nm

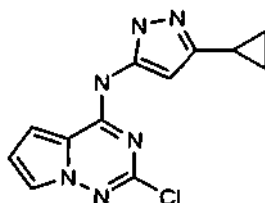
5 (e) Columna Phenomenex-luna S10 de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 3 min, controlado a 220 ó 254 nm

Ejemplo 43

2-((4-((3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-1,3-tiazol-2-ilacetamida

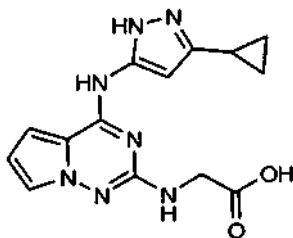


10 43A. Preparación de 2-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

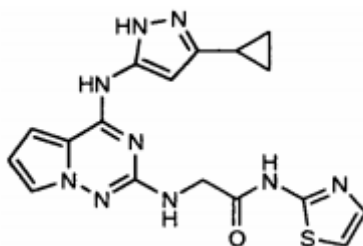


Una solución de 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (1,5 g, 5,3 mmol) en i-PrOH (15 ml) se trató con 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (657 mg, 5,3 mmol) y DIEA (0,92 ml, 5,3 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se filtró. La torta de filtro se lavó con i-PrOH frío y se secó al vacío para producir 43A en forma de un sólido (1,3 g, 90%). t_R de HPLC = 3,301 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H]⁺ = 275,37.

43B. Preparación de ácido ((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)acético



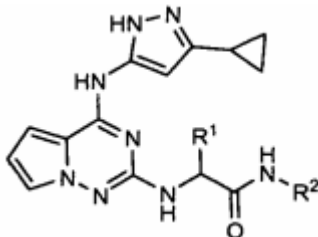
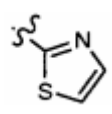
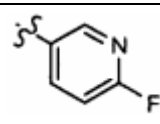
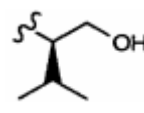
20 Una solución de glicina (268 mg, 3,58 mmol) en NaOH 5 N (0,66 ml, 3,31 mmol) se añadió a una solución de 2-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,36 mmol) en NMP (3 ml). La reacción se tapó y se calentó a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente durante cinco días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trituró con agua (10 ml). El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se acidificó hasta un pH de 4 con AcOH. El sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el ácido deseado (10 mg, 11%). t_R de HPLC = 2,168 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H]⁺ = 314,24.

43C. 2-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-1,3-tiazol-2-ilacetamida

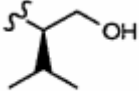
Una solución **de 43B** (8 mg, 0,026 mmol) en DMF (1 ml) se trató con 2-aminotiazol (13 mg, 0,13 mmol) y DIEA (0,01 ml, 0,051 mmol) y reactivo BOP (23 mg, 0,051 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con EtOAc (2 ml). La reacción se lavó con LiCl acuoso al 10% (3 x 2 ml), y después con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 2 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La reacción en bruto se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con NaOH 1 N (1 ml) para hidrolizar cualquier dímero. La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (1,2 mg, 12%). t_R de HPLC = 2,418 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). $[M+H]^+ = 396,12$.

Los siguientes compuestos en la **Tabla 2** se han sintetizado usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 43**.

TABLA 2

					
Ej. N°.	R ¹	R ²	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret por HPLC (min)
44	(S)-CH ₂ Ph		(2S)-2-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-3-fenil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida	486	1,59 ^b
45	(S)-CH ₂ Ph		(2S)-2-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-(6-fluoro-3-piridinil)-3-fenilpropanamida	498	1,59 ^b
46	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃	2-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-(2,2-dimetilpropil) acetamida	383,22	2,685 ^a
47	H		2-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-((1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil) acetamida	399,22	2,332 ^a

(continuación)

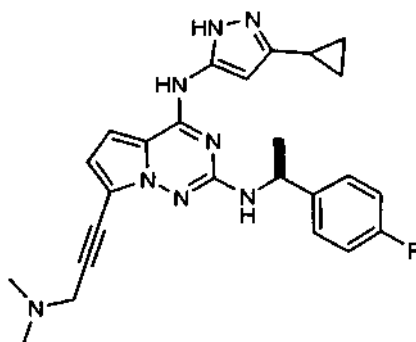
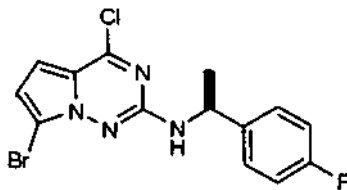
Ej. Nº.	R1	R2	Nombre del compuesto	[M+H]	Tiempo de Ret por HPLC (min)
48	(S)-Me	CH ₂ C(CH ₃) ₃	(2S)-2-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-(2,2-dimetilpropil)propanamida	397,33	2,696 ^a
49	(S)-Me		(2S)-2-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino)-N-((1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil)propanamida	413,29	2,398 ^a

Condiciones de HPLC:

- 5 (a) Columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 220 ó 254 nm)
 (b) Columna PhenomenexC18 10u de 3,0 x 50 mm, gradiente de MeOH al 10%-agua al 90%-TFA al 0,1% a MeOH al 90%-agua al 10%-TFA al 0,1% durante 2 minutos.

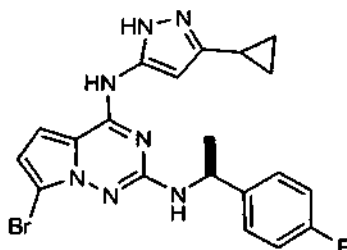
Ejemplo 50

- 10 **(S)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina**

**50A. Preparación de (S)-7-bromo-4-cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-amina**

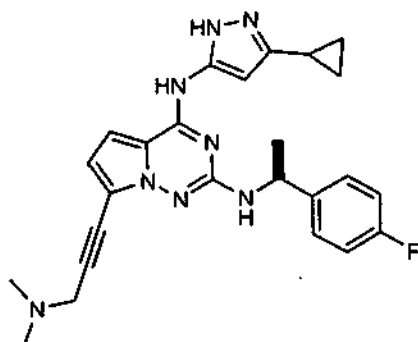
- 15 Una solución de **2C** (155 mg, 0,53 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con N-bromosuccinimida (90 mg, 0,5 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml) y se secó (Na₂SO₄) antes de filtrar y de concentrar a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, columna de 40 g, EtOAc/Hexanos del 0% al 5%, gradiente de 30 minutos) para producir el producto mono-bromo (130 mg, 67%).

- 20 **50B. Preparación de (S)-7-bromo-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina**



Una suspensión de **50A** (130 mg, 0,35 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (217 mg, 1,77 mmol) y ácido fenil borónico (281 mg, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. La suspensión resultante se vertió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (25 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa para producir el producto deseado. *t_R* de HPLC = 3,585 min (columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H]⁺ = 456,12.

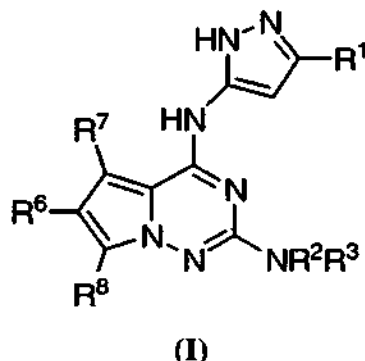
50C. Preparación de (S)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-2,4-diamina



Una suspensión de **50B** (40 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml) y Et₃N (0,75 ml) se trató con Pd(dppf)₂C1₂ (7 mg), CuI (3 mg, 0,018 mmol) y *N,N*-dimetil propargilamina (0,047 ml, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La solución resultante se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa para producir el producto deseado. *t_R* de HPLC = 2,590 min (Columna YMC Combiscreen S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol acuoso al 10-90% que contiene H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4 min, controlado a 254 nm). [M+H]⁺ = 459,21.

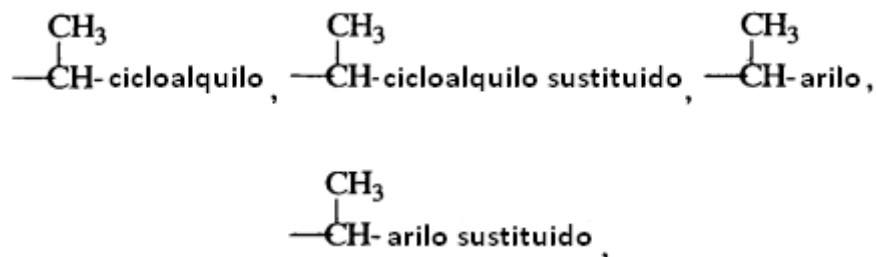
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



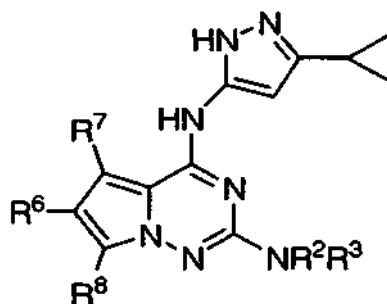
en la que:

- 5 R^1 es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o $-\text{CONR}^4\text{R}^5$;
 R^2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,



- 10 heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, $-\text{CONHR}^4$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo sustituido}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo sustituido}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH alquilo}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH arilo sustituido}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH heteroarilo}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH heteroarilo sustituido}$, $-(\text{CHR}^4)_n\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, ó $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_n\text{S-alquilo}$, dos de los cuales pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del anillo a condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;
- 15 R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ó fenilo;
 R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, ciano, amino o amino sustituido;
 R^8 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinoilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ ó heterociclilo $\text{C}_4\text{-C}_8$ con al menos un átomo en el anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R^8 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que
- 20 consiste en $-\text{OH}$, OR^9 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^9$, $-\text{OCONHR}^9$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{NHCONHR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;
 R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; dichos sustituyentes en el grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido son uno o más hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi o ariloxi sustituido;
- 25 R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ ó alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
ó una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula

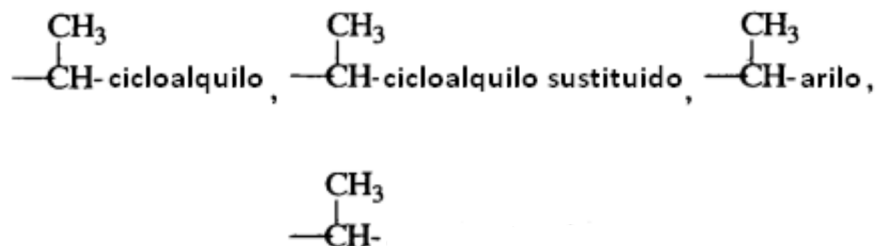


(II)

en la que:

R^2 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,



5

aril heteroarilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -CONHR⁴, -CONHSO₂R⁴, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-arilo sustituido, -(CH₂)_n-heteroarilo, -(CH₂)_n-heteroarilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH alquilo, -(CHR⁴)_nCONH arilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH heteroarilo, -(CHR⁴)_nCONH heteroarilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH(CH₂)_n-OH, -(CH₂)₂(CH₂)_n-OH, -(CH₂)₂(CH₂)_n-NH₂ ó -(CH₂)₂(CH₂)_n-S-alquilo, dos de los cuales pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del anillo a condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

10

R^4 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ ó fenilo;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, amino o sustituido amino;

15

R^8 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo C₁-C₅ ó heterociclilo C₄-C₈ con al menos un átomo en el anillo seccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R^8 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, OR⁹, -NH₂, -NR⁹R¹⁰, -CONHR⁹, -OCONBR⁹, -CONHSO₂R⁹, -NHCONHR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -SO₂R⁹ y -SO₂NR⁹R¹⁰;

20

R^9 es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; dichos sustituyentes en el grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido son uno o más hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi o ariloxi sustituido;

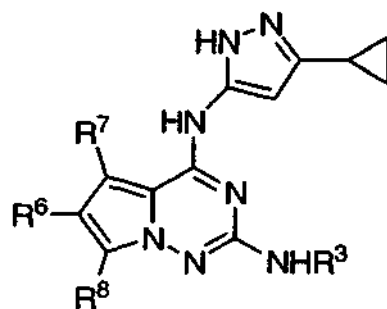
R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ó alcoxi C₁-C₆;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

25

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

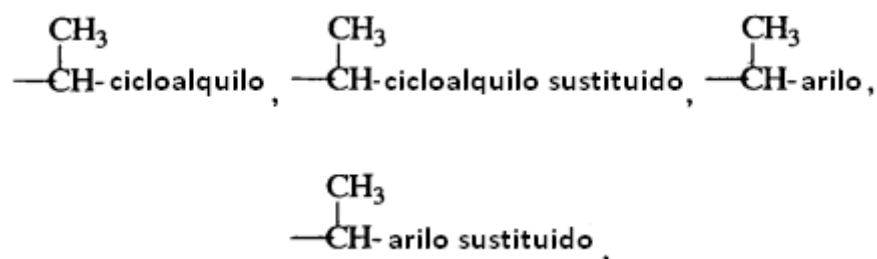
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula



(III)

en la que:

R³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido,



heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -CONHR⁴, -CONHSO₂R⁴, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-arilo sustituido, -(CH₂)_n-heteroarilo, -(CH₂)_n-heteroarilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH alquilo, -(CHR⁴)_nCONH arilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH heteroarilo, -(CHR⁴)_nCONH heteroarilo sustituido, -(CHR⁴)_nCONH(CH₂)_n-OH, -(CH₂)₂(CH₂)_n-OH, -(CH₂)₂(CH₂)_n NH₂ ó -(CH₂)₂(CH₂)_n-S-alquilo, dos de los cuales pueden estar unidos al mismo átomo de carbono del anillo a condición de que el compuesto resultante sea químicamente estable;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ ó fenilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, amino o amino sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo C₁-C₅ ó heterociclilo C₄-C₈ con al menos un átomo en el anillo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y cada uno de dichos grupos R⁸ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, OR⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -CONHR⁹, -OCONHR⁹, -CONHSO₂R⁹, -NHCONHR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -SO₂R⁹ y -SO₂NR⁹R¹⁰;

R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; dichos sustituyentes en el grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido son uno o más hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi o ariloxi sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ó alcoxi C₁-C₆;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N²-((1S)-1-ciclohexiletil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N²-(1-bencil-4-piperidinil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N²-((3R)-1-bencil-3-pirrolidinil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N²-((3S)-1-bencil-3-pirrolidinil)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-((3S)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-pirrolidinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-((1S)-1-metilpentil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-(2-(metilsulfanil)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 (S)-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 N²-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)-N⁴-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4-diamina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4.
6. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 5 7. El uso de la reivindicación 6 en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
8. El uso de la reivindicación 7 en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de la próstata, adeno-carcinoma ductal pancreático, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML).
- 10 9. El uso de la Reivindicación 8 en el que el medicamento comprende adicionalmente uno u otros más agentes anti-cáncer o citotóxicos junto con uno o más compuestos de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4.
10. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de receptor de la tirosina quinasa en un mamífero en necesidad del mismo.
11. El uso de la Reivindicación 10 en el que dicho receptor de la tirosina quinasa es TrkA, TrkB, TrkC o Flt-3.
- 15 12. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de la tirosina quinasa en un mamífero en necesidad del mismo.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en forma de un principio activo para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 20 14. El compuesto para el tratamiento de una enfermedad proliferativa de la reivindicación 13, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer, opcionalmente seleccionado entre el grupo que consiste en carcinoma de la próstata, adeno-carcinoma ductal pancreático, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML).
- 25 15. El compuesto para el tratamiento de una enfermedad proliferativa de la reivindicación 13 ó de la reivindicación 14, en combinación con uno o más agentes anticáncer o citotóxicos, en una formulación que permite la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.