

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 099**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)

A01N 43/66 (2006.01)

A01N 43/64 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2006 E 06836894 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1945222**

54 Título: **Pirrolo[2,1-F] [1,2,4]-triazin-4-ilaminas como inhibidores de la quinasa IGF-1R para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades hiperproliferativas**

30 Prioridad:

02.11.2005 US 733094 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.04.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**O'CONNOR, STEPHEN J.;
DUMAS, JACQUES;
LEE, WENDY;
DIXON, JULIE;
CANTIN, DAVID;
GUNN, DAVID;
BURKE, JENNIFER;
PHILLIPS, BARTON;
LOWE, DEREK;
SHELEKHIN, TATIANA;
WANG, GAN;
MA, XIN;
YING, SHIHONG;
MCCLURE, ANDREA;
ACHEBE, FURAH;
LOBELL, MARIO;
EHRGOTT, FREDERICK;
IWUAGWU, CHRISTIANA y
PARCELLA, KYLE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 099 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

Pirrolo[2,1-F] [1,2,4]-triazin-4-ilaminas como inhibidores de la quinasa IGF-1R para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades hiperproliferativas

5 La presente invención se refiere a compuestos nuevos y procesos para su preparación, y a procedimientos de tratamiento de enfermedades que se caracterizan por la proliferación celular incrementada o sin regulación, y en particular el Cáncer, que comprende la administración de dichos compuestos y procedimientos de elaborar composiciones farmacéuticas para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, y en particular el Cáncer.

10 La proliferación celular descontrolada, en la que las células fallan en responder a las señales reguladoras de crecimiento normal, es una marca característica del cáncer. La homeostasia tisular es un equilibrio entre las señales que regulan la proliferación celular y las que regulan la muerte celular programada (apoptosis). La interacción entre estos procesos mantiene la estabilidad y función tisulares. La proliferación y supervivencia celulares son procesos complejos y están regulados por la interrelación entre los eventos intracelulares y extracelulares. En los últimos 20 años, la ciencia ha hecho avances significativos en la comprensión de estos procesos celulares y sus mecanismos bioquímicos subyacentes. Entre estos avances el más importante es el esclarecimiento de los componentes de la transducción de señales y las rutas que regulan y coordinan el crecimiento y supervivencia celulares.

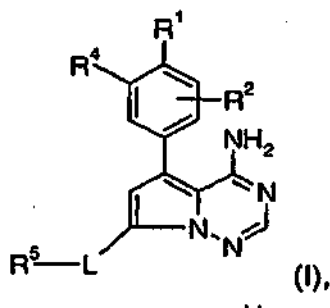
15 La transducción de señales sin regulación se ha implicado como una causa subyacente de proliferación celular descontrolada y resistencia a las señales que inducen la apoptosis. Además, se ha asociado la transducción aberrante de señales de los receptores celulares de superficie o de las proteínas citosólicas con la etiología de varios cánceres. Se han descrito en múltiples cánceres la activación de mutaciones, sobreexpresión o expresión de receptores aberrantes y su regulación negativa y son una causa subyacente de la patología del cáncer. Específicamente, se ha demostrado que la activación sin regulación de las Tirocín Quinasas Receptoras (RTK) induce la tumorigénesis *in vivo*. Las RTK son receptores de unión de membrana con actividad intrínseca tirocín quinasa que funcionan como un nexo del estímulo extracelular que influye en la proliferación y supervivencia celulares. La activación de las RTK induce la cascada de eventos de señalización que puede en último término alterar el fenotipo y genotipo celulares. El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) regula ambas cascadas de transducción de señales de proliferación celular y de supervivencia celular. El IGF-1R se expresa ampliamente tanto en tejidos fetales como adultos. El receptor se activa por medio de la unión a sus ligandos afines, IGF-1 e IGF-2, dando como resultado la autofosforilación y la transactivación del receptor. La activación del receptor estimula varias cascadas de transducción de señales importantes incluyendo las cascadas Raf-MEK-ERK y la PI3K-AKT.

20 Hay pruebas sustanciales que apoyan un papel crítico del IGF-1R no solo en la proliferación celular normal, sino también en la biología tumoral y la carcinogénesis. El IGF-1R es importante en el crecimiento neonatal y post natal. Los modelos de ratón homocigotos de delección dirigida del gen IGF-1R mueren inmediatamente tras el nacimiento y muestran una grave deficiencia de crecimiento (Liu y col., Cell 1993 Oct 8; 75(1):59-72). La elevación de los niveles de IGF-1R se ha demostrado en una amplia variedad de tumores humanos, incluyendo los carcinomas de mama y colon. De manera similar, los niveles aumentados del ligando IGF-1 se asociaron con pronósticos malos en cánceres de mama y próstata.

25 La sobreexpresión forzada del IGF-1R humano en fibroblastos inmortalizados NIH 3T3 de ratón induce la transformación celular dependiente del ligando (IGF-1 o insulina) como se evidencia por el crecimiento en agar blando y ratón desnudo (Kaleko y col., Mol Cell Biol. 1990 Feb; 10(2):464-73). Además, la expresión del IGF-1R funcional es casi obligatoria para la transformación celular y el mantenimiento del fenotipo transformado. Se ha demostrado que la expresión de IGF-1R es necesaria para la transformación celular por oncogenes conocidos incluyendo Ras, antígeno T grande SV40, EGFR y PDGFR. Además, se ha demostrado la cooperación del IGF-1R con HER2 y c-Kit en la malignidad celular tumoral. Además de su papel en la transformación celular y en su cooperación con otros oncogenes, la actividad inapropiada del IGF-1R se asocia a radio y quimiorresistencia, por su capacidad para regular la supervivencia celular. Se ha demostrado que la modulación de los niveles del receptor, o de la actividad del receptor, inhibe el crecimiento tumoral, la inhibición de la función del IGF-1R también sensibiliza los tumores a las señales pro-apoptóticas y los agentes antitumorales, *in vivo* e *in vitro*. Se han utilizado varios procedimientos para modular la actividad del IGF-1R. Estos incluyen la inhibición directa de su actividad quinasa por inhibidores de molécula pequeña y construcciones de receptor dominantes negativas, la alteración de la unión a sus ligandos por medio de anticuerpos específicos, y la regulación negativa de niveles de proteínas por medio de enfoques de utilización de ARN de interferencia pequeños (ARNip) y antisentido. Por tanto, la alteración de la señalización por medio del IGF-1R representa una estrategia terapéutica muy atractiva y prometedora para tratar una amplia gama de enfermedades humanas que se caracterizan por hiperproliferación, y en particular, el cáncer.

30 El documento WO 02/092 599 describe las 4-amino-5-fenil-ciclobutil-pirrolo [2,3-d] pirimidinas como inhibidores del IGF-1R para el tratamiento de enfermedades proliferativas (por ejemplo, el cáncer).

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alcanodiilo, alquendiilo, alquiniodiilo, carbonilo, fenilo, alquilfenilo, fenilalquilo y piridilo, en el que en el alcanodiilo un átomo de la cadena de carbono puede estar sustituido con un grupo -NH- o -NMe-;

R¹ es hidrógeno o halo;

o

R¹ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirazol, en los que dicho anillo de pirazol está sustituido con bencilo, halobencilo o alquilbencilo;

R² es hidrógeno o halo;

R⁴ es benciloxi, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo o alcoxi;

R⁵ es halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, o un heterociclo o heteroarilo que contiene nitrógeno, en el que dicho heterociclo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialquilo, halo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, y alquiloicarbonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros o diastereómeros). La invención se refiere por lo tanto a los enantiómeros o a los diastereómeros y a sus respectivas mezclas. Dichas mezclas de enantiómeros o de diastereómeros se pueden separar en constituyentes estereoisoméricamente unitarios de una forma conocida.

Las siguientes definiciones, a menos que se indique de otro modo, se aplican a las expresiones técnicas usadas a lo largo de la presente especificación y reivindicaciones:

Salas para los fines de la invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Salas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Salas farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de bases habituales, tales como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, ilustrativa y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

Alquilo representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene generalmente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono, representando ilustrativamente a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Cicloalquilo se refiere a un alcano cíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo serían ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Alcanodiilo, alquenodiilo y alquinodiilo representan radicales alquilo, alqueno y alquino terminalmente disustituidos, respectivamente, tales como 3-propan-1-ilo o 3-prop-2-in-1-ilo. En otras palabras, el término "alcanodiilo" se refiere a una cadena de unidades de CH₂, cuyos extremos se conectan a otros grupos. Un ejemplo de unidades de alcanodiilo sería -(CH₂)_n- en el que el subíndice "n" es un número entero de 1-4. El término "alquenodiilo" se refiere a una cadena de carbono que consiste en unidades de CH₂ y al menos un doble enlace. Los ejemplos de unidades de alquenodiilo serían -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-y -CH=CH-CH₂-. El término "alquinodiilo" se refiere a una cadena de carbono que consiste en unidades de CH₂ y al menos un triple enlace. Un ejemplo de una unidad de alquinodiilo sería -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-.

Alcoxi representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono y unido mediante un átomo de oxígeno, que representa ilustrativamente a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi. Los términos "alcoxi" y "alquiloxi" se usan a menudo como sinónimos.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), que representa ilustrativamente a metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, Metil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

Alquicarbonilo representa un radical carbonilo que está sustituido con un radical alquilo, que representa ilustrativamente a metilcarbonilo o etilcarbonilo.

Alcoxicarbonilo representa un radical carbonilo que está sustituido con un radical alcoxi, que representa ilustrativamente a metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Alquilsulfonilo representa *-S(O)₂alquilo.

Arilo representa un radical carbocíclico de mono- a tricíclico, que es aromático al menos en un anillo, que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, que representa ilustrativamente a fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Alquilfenilo representa un radical fenilo que está sustituido con un grupo alquilo, tal como toliolo.

Fenilalquilo representa un radical alquilo que está sustituido con un grupo fenilo, tal como bencilo o Ph-CH₂CH₂-*.

Heteroarilo que contiene nitrógeno representa un radical mono- o bicíclico, que es aromático en al menos un anillo, y dicho radical tiene de 5 a 10 o 5 o 6 átomos en el anillo y hasta 4 o hasta 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno y azufre, y 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno. Se puede unir mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Si representa un biciclo, en el que un anillo es aromático y el otro no lo es, puede estar unido a cualquiera de los anillos. Los ejemplos ilustrativos son tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Heterociclilo que contiene nitrógeno representa un anillo heterocíclico mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 8 o de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos o heterogrupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno y azufre, SO y SO₂, y 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, tales como tetrahidrofurano-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo. Se puede unir mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

Halo y "halógeno" representan flúor, cloro, bromo o yodo.

Un símbolo * al lado de un enlace indica el punto de unión en la molécula.

En la nomenclatura de un grupo funcional de unidades múltiples enumerando las unidades de los constituyentes, primero se enumera la unidad terminal, después se nombra la unidad adyacente, etc. Un ejemplo de este estilo de nomenclatura sería "alquilfenilo", que connota un grupo alquilo situado en un grupo fenilo, que a su vez está conectado al resto de la molécula. A la inversa, el término "fenilalquilo" connotaría un grupo fenilo situado en un grupo alquilo que a su vez está conectado al resto de la molécula. Otro ejemplo sería "cicloalquilalquilo", que connota un grupo cicloalquilo conectado a un grupo alquilo que a su vez está conectado con el resto de la molécula.

Cuando se indica que NR forma parte de un heterocíclico, ésto se refiere a que el átomo de N es el miembro del anillo y R es un sustituyente.

Una línea ondulada a través del extremo de una línea que indica un enlace químico que se extiende desde una subestructura o grupo funcional químico significa que la subestructura o grupo está unido al resto de la molécula a

través de ese enlace.

Un grupo carbonilo se indica como C=O en una estructura o subestructura química, o mediante C(O) en una fórmula mecanografiada.

5 Cuando se indica que un grupo fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido, éste se refiere a que el anillo de fenilo puede llevar uno o más sustituyentes (pero típicamente no más de tres) tales como halógeno, alquilo (C₁-C₃), Oalquilo (C₁-C₃), amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₃), acilamino en los que el grupo acilo es -C(O)alquilo (C₁-C₃) o -C(O)fenilo, CN, -NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHalquilo (C₁-C₃), C(O)N(alquilo (C₁-C₃))₂, y C(O)NH-fenilo, y en estos grupos, los grupos alquilo y fenilo pueden estar sustituidos adicionalmente con halógeno.

10 A lo largo del presente documento, con fines de simplicidad, se da preferencia al uso del lenguaje en singular frente al lenguaje en plural, pero generalmente se entiende que incluye el lenguaje en plural si no se indica de otro modo. Por ejemplo, la expresión "Un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1" se entiende que incluye el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad así como la administración de más de un compuesto de la reivindicación 1.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alcanodiilo, fenilo, metilfenilo, y piridilo, en el que en el alcanodiilo un átomo de carbono de la cadena puede estar sustituido con un grupo -NH-;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo y piridinilo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que

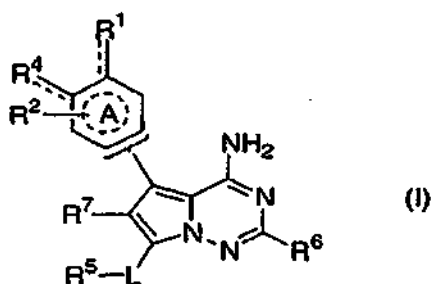
L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, propanodiilo y butanodiilo;

R¹ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirazol, en el que dicho anillo de pirazol está sustituido con bencilo;

25 R² es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



30 en la que las líneas de puntos entre el anillo A y los primeros átomos de los grupos R¹ y R⁴, respectivamente, indican posibles enlaces dobles, si fuera necesario para las estructuras de R¹ y R⁴; el círculo de puntos en el anillo A indica que el anillo A es aromático; el paréntesis indica los átomos de carbono del anillo A a los que se puede unir la pirrolotriazina;

R¹ representa H o halógeno;

35 R² representa H o halógeno;

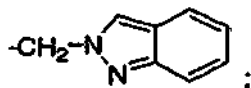
R⁴ representa

• -C(O)-NR⁸R⁹ en el que

R⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁹ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;
 • -OR¹⁰ en el que
 R¹⁰ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido; o

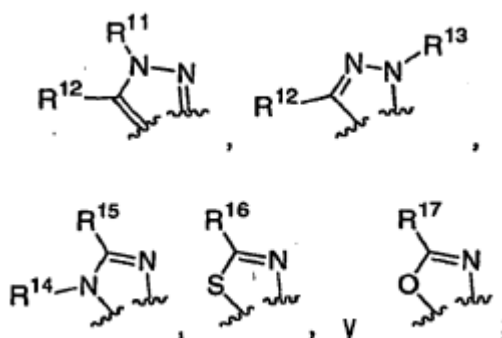
•



5

o

R¹ y R⁴ pueden estar unidos, y tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo condensado que tiene una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en



10

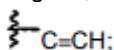
en los que

R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₃), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₃), piridilalquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente, o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹² representa

15

H;
 alquilo (C₁-C₄);
 halógeno;



20

CN; o
 NR^{12a}R^{12b} en el que

R^{12a} representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R^{12b} representa H, alquilo (C₁-C₃), bencilo, o alquilo -C(O)-(C₁-C₄);

R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

25

R¹⁶ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹⁷ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

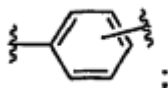
L

representa

30

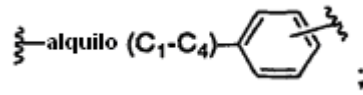
- un enlace;
- alcanodiilo (C₁-C₆);
- alquendiilo (C₃-C₅);
- alquindiilo (C₃-C₅);
- un grupo carbonilo;

•



35

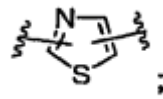
•



.

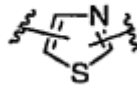


.

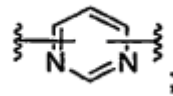


5

.



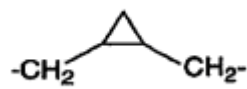
.



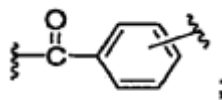
10

- -C(O)-CH₂;
- -CH₂-C(O);

.

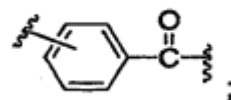


.

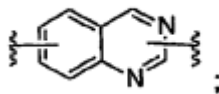


15

.

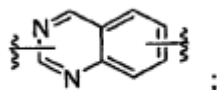


.



o

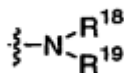
.



5

R⁵ representa

.



10

en el que

R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

R¹⁹ representa

H;

alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₇);

15

(CH₂)_a-OR²⁰ en el que

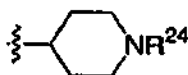
R²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

el subíndice "a" representa 2, 3 o 4; C(O)-R²¹ en el que

R²¹ representa alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o NR²²R²³ en el que

R²² y R²³ cada uno representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

20



en el que

R²⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o

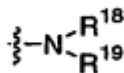
-C(O)-Oalquilo (C₁-C₄); SO₂R²⁵ en el que

R²⁵ representa alquilo (C₁-C₃) o -NR²⁶R²⁷ en el que

25

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

.



30

en el que

el subíndice "b" representa 0, 1 o 2; el subíndice "c" representa 0, 1 o 2; y

R²⁸ representa

H;

alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OR²⁹ en el que

R²⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃); OR³⁰ en el que

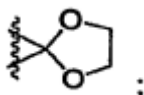
R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃); halógeno;

35

-C(O)-R³¹ en el que

R³¹ representa alquilo (C₁-C₃); -NR³²R³³ en el que R³² y R³³ representan independientemente H o alquilo

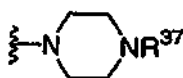
(C₁-C₃), o R³² y R³³ pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un anillo de pirrolidina o de piperidina;
 -C(O)-NR³⁴R³⁵ en el que R³⁴ y R³⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);



5

O
 -CO₂R³⁶ en el que R³⁶ representa alquilo (C₁-C₄);

.



10

en el que
 R³⁷ representa
 alquilo (C₁-C₄);
 (CH₂)_d-OR³⁸ en el que

15

el subíndice "d" representa 2, 3 o 4; y
 R³⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); cicloalquilo (C₃-C₆);

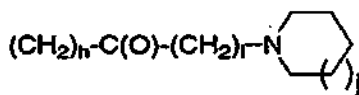
(CH₂)_e-C(O)-(CH₂)_f-NR³⁹R⁴⁰ en el que

20

el subíndice "e" representa 0 o 1;
 el subíndice "f" representa 0, 1, 2 o 3; y
 R³⁹ y R⁴⁰ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o R³⁹ y R⁴⁰ pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6 miembros que también contiene O, S o NR⁴¹ en el que R⁴¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

C(O)-OR⁴² en el que

R⁴² representa H o alquilo (C₁-C₄)



25

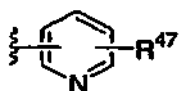
en el que el anillo que contiene N está opcionalmente sustituido con halógeno; y
 el subíndice "h" representa 0 o 1;
 el subíndice "i" representa 0, 1, 2 o 3;

30

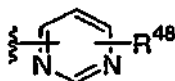
el subíndice "j" representa 0 o 1; (CH₂)_k-C(O)-R⁴³ en el que
 el subíndice "k" representa 0 o 1; y
 R⁴³ representa alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno, o cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con halógeno; (CH₂)_m-SO₂R⁴⁴ en el que
 el subíndice "m" representa 1, 2 o 3; y

35

R⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), o
 -NR⁴⁵R⁴⁶ en el que R⁴⁵ y R⁴⁶ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃); (CH₂)_n-CN en el que el subíndice "n" representa 1, 2 o 3;

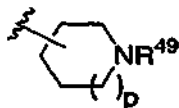


en el que
 R⁴⁷ representa CN o alquilo (C₁-C₃); o



en el que
 R^{48} representa H o alquilo (C₁-C₃)

•



5
 en el que
 el subíndice "p" representa 0, 1 o 2; y
 el anillo está opcionalmente sustituido en el carbono con hasta dos sustituyentes seleccionados
 independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo (C₁-C₃);
 10 R^{49} representa

H;
 alquilo (C₁-C₄);
 (CH₂)_q-OR⁵⁰ en el que

15 el subíndice "q" representa 2, 3 o 4; y
 R^{50} representa H o alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₆);
 (CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-NR⁵¹R⁵² en el que

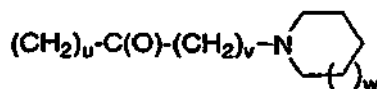
20 el subíndice "r" representa 0 o 1;
 el subíndice "s" representa 0, 1, 2 o 3; y
 R^{51} y R^{52} representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o R^{51} y R^{52} pueden estar
 unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6
 miembros que también contiene O, S o NR⁵³ en el que R^{53} representa H o alquilo (C₁-C₃);

C(O)-(CH₂)_t-OR⁵⁴ en el que;

25 el subíndice "t" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R^{54} representa H o alquilo (C₁-C₄);



en el que
 R^{55} y R^{56} representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

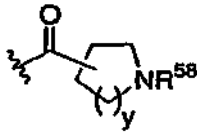


30 en el que
 el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno;
 el subíndice "u" representa 0 o 1;
 el subíndice "v" representa 0, 1, 2 o 3; y
 el subíndice "w" representa 0 o 1;

35 (CH₂)_x-C(O)-R⁵⁷ en el que

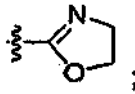
el subíndice "x" representa 0 o 1; y
 R^{57} representa alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno, o representa

cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con halógeno;



5

en el que
el subíndice "y" representa 0 o 1; y
R⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);



o

-SO₂R⁵⁹ en el que

10

R⁵⁹ representa alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), o -NR⁶⁰R⁶¹ en el que R⁶⁰ y R⁶¹ representan H o alquilo (C₁-C₃);

• OR⁶² en el que

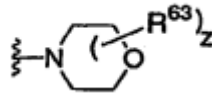
R⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃);

• halógeno;

15

• CN;

•

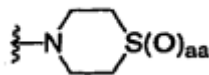


en el que

20

R⁶³ representa alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno; y el subíndice "z" representa 0, 1 o 2;

•



en el que

el subíndice "aa" representa 0, 1, o 2;

25

•



en el que

R⁶⁴ representa

H;
alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;

-C(O)-(CH₂)_{bb}-NR⁶⁵R⁶⁶ en el que

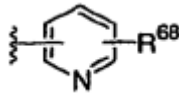
5 el subíndice "bb" representa 0, 1, 2, o 3;
R⁶⁵ y R⁶⁶ son independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o
R⁶⁵ y R⁶⁶ pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un anillo de pirrolidina;

-C(O)-alquilo (C₁-C₄);
-C(O)-Oalquilo (C₁-C₄);
-SO₂R⁶⁷ en el que

10

R⁶⁷ representa alquilo (C₁-C₃);

•

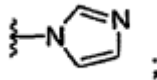


en el que

15

R⁶⁸ representa alquilo (C₁-C₃);

•



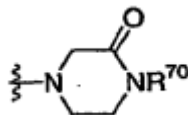
• -SO₂R⁶⁹ en el que

R⁶⁹ representa alquilo (C₁-C₃);

20

• -O-CH₂-fenilo

•

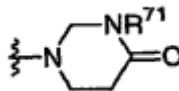


en el que

R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

25

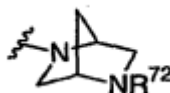
•



en el que

R⁷¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

•

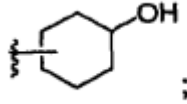


30

en el que

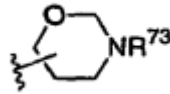
R^{72} representa H, alquilo (C_1-C_3), o $-C(O)O(t\text{-butilo})$;

•



5

•



en el que

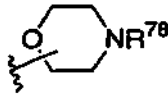
R^{73} representa

H

10

alquilo (C_1-C_3);

•



en el que

R^{78} representa

15

H

alquilo (C_1-C_3);

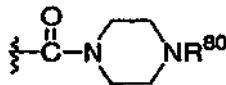
cicloalquilo (C_3-C_6);

$-SO_2R^{79}$ en el que R^{79} representa H o alquilo (C_1-C_3);

20

$-C(O)\text{-alquilo}$ (C_1-C_3);

$-C(O)\text{-}(fenilo\text{ opcionalmente sustituido})$;



en el que R^{80} representa H o alquilo (C_1-C_3);

$-(CH_2)_{ee}\text{-}C(O)\text{-}(CH_2)_{ff}\text{-}NR^{81}R^{82}$ en el que

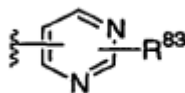
25

el subíndice "ee" representa 0 o 1;

el subíndice "ff" representa 0, 1, 2 o 3; y

R^{81} y R^{82} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

•

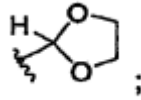


en el que

30

R^{83} representa H o alquilo (C_1-C_3);

•



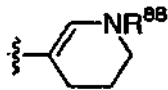
•



5 en el que

R^{85} representa H, alquilo (C_1-C_3), o $-(CH_2)_{ii}-C(O)-(CH_2)_{jj}-NR^{86}R^{87}$ en el que el subíndice "ii" representa 0 o 1; el subíndice "jj" representa 0, 1, 2 o 3; y R^{86} y R^{87} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

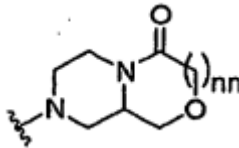
10 •



en el que

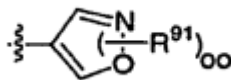
15 R^{88} representa H, alquilo (C_1-C_3), o $-(CH_2)_{kk}-C(O)-(CH_2)_{mm}-NR^{89}R^{90}$ en el que el subíndice "kk" representa 0 o 1; el subíndice "mm" representa 0, 1, 2 o 3; y R^{89} y R^{90} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

•



en el que el subíndice "nn" representa 0 o 1;

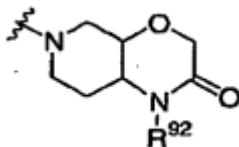
20 •



en el que

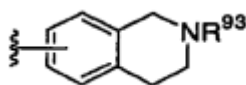
25 el subíndice "oo" representa 0, 1, o 2; y R^{91} representa alquilo (C_1-C_3);

•



en el que R⁹² representa H o alquilo (C₁-C₃);

•



en el que

5 R⁹³ representa

H;

(CH₂)_{pp}-OR⁹⁴ en el que

el subíndice "pp" representa 2 o 3; y
R⁹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

10 (CH₂)_{qq}-C(O)-(CH₂)_n-NR⁹⁵R⁹⁶ en el que

el subíndice "qq" representa 0 o 1;
el subíndice "rr" representa 0 o 1; y
R⁹⁵ y R⁹⁶ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

C(O)-R⁹⁷ en el que

15 R⁹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

-SO₂R⁹⁸ en el que

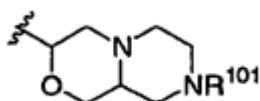
R⁹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₆);

(CH₂)_{ss}-CH(OR⁹⁹)-(CH₂)_{tt}R¹⁰⁰ en el que

20 el subíndice "ss" representa 0 o 1;
el subíndice "tt" representa 1, 2, o 3; y
R⁹⁹ y R¹⁰⁰ cada uno representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



25 en el que

R¹⁰¹ representa

H;

alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₆);

30 (CH₂)_{uu}-OR¹⁰² en el que

el subíndice "uu" representa 2 o 3; y
R¹⁰² representa H o alquilo (C₁-C₃);

SO₂R¹⁰³ en el que

R¹⁰³ representa alquilo (C₁-C₃);

35 (CH₂)_{vv}-C(O)-(CH₂)_{ww}-NR¹⁰⁴R¹⁰⁵ en el que

el subíndice "v v" representa 0 o 1;
el subíndice "w w" representa 0 o 1; y
R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

-C(O)O(t-butilo);

C(O)-R¹⁰⁶ en el que

R¹⁰⁶ representa alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con OR¹⁰⁷ en el que

R¹⁰⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

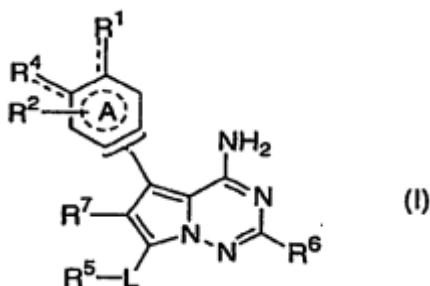
5

R⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁷ representa H, CN, o alquilo (C₁-C₃);

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



10

en la que

las líneas de puntos entre el anillo A y los primeros átomos de los grupos R¹ y R⁴, respectivamente, indican posibles enlaces dobles, si fuera necesario para las estructuras de R¹ y R⁴;

el círculo de puntos en el anillo A indica que el anillo A es aromático;

15

el paréntesis indica los átomos de carbono del anillo A a los que se puede unir la pirrolo-triazina

R¹ representa H o halógeno;

R² representa H o halógeno;

R⁴ representa

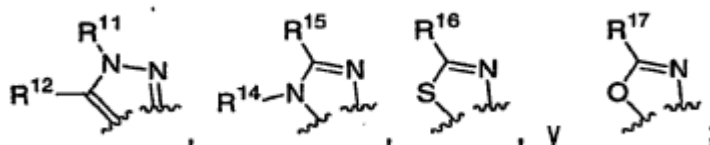
-OR¹⁰ en el que

20

R¹⁰ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido; o

o

R¹ y R⁴ pueden estar unidos, y tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo condensado que tiene una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en



25

en los que

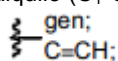
R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), piridilalquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹² representa

30

H;

alquilo (C₁-C₄);



CN; o

NR^{12a}R^{12b} en el que

35

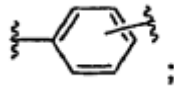
R^{12a} representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R^{12b} representa H, alquilo (C₁-C₃), bencilo, o -C(O)-alquilo (C₁-C₄);

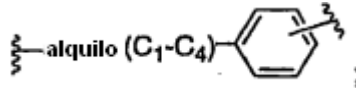
R¹⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;
 R¹⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;
 R¹⁶ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;
 R¹⁷ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

5 L representa

- un enlace;
- alcanodiilo (C₁-C₆);
- un grupo carbonilo;
-



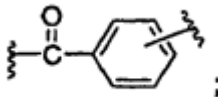
•



•

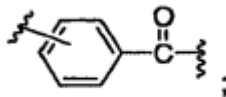


15 •



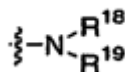
o

•



20 R⁵ representa

•



25 en el que
 R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
 R¹⁹ representa

- H;
- alquilo (C₁-C₃);
- cicloalquilo (C₃-C₇);

$(\text{CH}_2)_a\text{-OR}^{20}$ en el que

R^{20} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); y el subíndice "a" representa 2, 3, o 4;

C(O)-R^{21} en el que

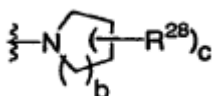
5 R^{21} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), fenilo opcionalmente sustituido, o $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ en el que R^{22} y R^{23} cada uno representa independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

SO_2R^{25} en el que

R^{25} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) o $\text{-NR}^{26}\text{R}^{27}$ en el que

R^{26} y R^{27} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

10 •



en el que

el subíndice "b" representa 0, 1 o 2;

el subíndice "c" representa 0, 1, o 2; y

15 R^{28} representa

H;

alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con OR^{29} en el que

R^{29} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

OR^{30} en el que

20 R^{30} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

halógeno;

-C(O)-R^{31} en el que

R^{31} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

25 $\text{-C(O)-NR}^{34}\text{R}^{35}$ en el que R^{34} y R^{35} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); o

$\text{-CO}_2\text{R}^{36}$ en el que R^{36} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

•



en el que

R^{37} representa

30 H;

alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

$(\text{CH}_2)_d\text{-OR}^{38}$ en el que

el subíndice "d" representa 2, 3, o 4; y R^{38} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

35 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);

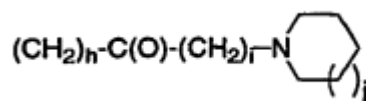
$(\text{CH}_2)_e\text{-C(O)-C(O)-C(O)-NR}^{39}\text{R}^{40}$ en el que

el subíndice "e" representa 0 o 1;

el subíndice "f" representa 0, 1, 2, o 3; y

R^{39} y R^{40} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o R^{39} y R^{40} pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6

miembros que también contiene O, S, o NR⁴¹ en el que R⁴¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);



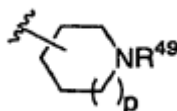
en el que el anillo que contiene N está

- 5 opcionalmente sustituido con halógeno; y
 el subíndice "h" representa 0 o 1;
 el subíndice "i" representa 0, 1, 2, o 3;
 el subíndice "j" representa 0 o 1; o

(CH₂)_m-SO₂R⁴⁴ en el que

- 10 el subíndice "m" representa 1, 2, o 3; y
 R⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), o -NR⁴⁵R⁴⁶ en el que R⁴⁵ y R⁴⁶
 representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



- 15 en el que
 el subíndice "p" representa 0, 1, o 2; y
 el anillo está opcionalmente sustituido sobre el carbono con hasta dos sustituyentes seleccionados
 independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo (C₁-C₃);
 R⁴⁹ representa

- 20 H;
 alquilo (C₁-C₄);
 (CH₂)_q-OR⁵⁰ en el que

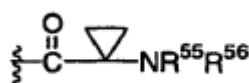
el subíndice "q" representa 2, 3, o 4; y
 R⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

- 25 cicloalquilo (C₃-C₆);
 (CH₂)_r-C(O)- (CH₂)_s-NR⁵¹R⁵² en el que

- 30 el subíndice "r" representa 0 o 1;
 el subíndice "s" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R⁵¹ y R⁵² representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o R⁵¹ y R⁵² pueden estar
 unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6
 miembros que también contiene O, S, o NR⁵³ en el que R⁵³ representa H o alquilo (C₁-
 C₃);

C(O)-(CH₂)_tOR⁵⁴ en el que

- 35 el subíndice "t" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R⁵⁴ representa H o alquilo (C₁-C₄);



en el que

R⁵⁵ y R⁵⁶ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

en el que

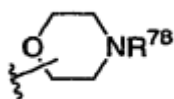
R⁶⁴ representa

5 H;
alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;
-C(O)-(CH₂)_{bb}-NR⁶⁵R⁶⁶ en el que

el subíndice "bb" representa 0, 1, 2, o 3;
R⁶⁵ y R⁶⁶ son independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o
R⁶⁵ y R⁶⁶ pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un anillo pirrolidina;

10 -C(O)-alquilo (C₁-C₄);
-C(O)-Oalquilo (C₁-C₄);

•



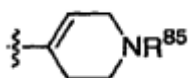
en el que

15 R⁷⁸ representa

20 H
alquilo (C₁-C₃);
cicloalquilo (C₃-C₆);
-SO₂R⁷⁹ en el que R⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);
-C(O)-alquilo (C₁-C₃);
-(CH₂)_{ee}-C(O)-(CH₂)_{ff}-NR⁸¹R⁸² en el que

el subíndice "ee" representa 0 o 1;
el subíndice "ff" representa 0, 1, 2, o 3; y
R⁸¹ y R⁸² representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

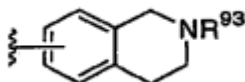
25 •



en el que

30 R⁸⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o -(CH₂)_{ii}-C(O)-(CH₂)₂-NR⁸⁶R⁸⁷ en el que
el subíndice "ii" representa 0 o 1;
el subíndice "jj" representa 0, 1, 2, o 3; y
R⁸⁶ y R⁸⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



en el que

35 R⁹³ representa

H;
(CH₂)_{pp}-OR⁹⁴ en el que

el subíndice "pp" representa 2 o 3; y
R⁹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

$(\text{CH}_2)_{qq}\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_{rr}\text{-NR}^{95}\text{R}^{96}$ en el que

el subíndice "qq" representa 0 o 1;
 el subíndice "rr" representa 0 o 1; y
 R^{95} y R^{96} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

5

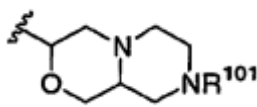
C(O)-R^{97} en el que

R^{97} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

$\text{-SO}_2\text{R}^{98}$ en el que

R^{98} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

.



10

en el que

R^{101} representa

H;
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);
 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);
 $(\text{CH}_2)_{uu}\text{-OR}^{102}$ en el que

15

el subíndice "uu" representa 2 o 3; y
 R^{102} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

$\text{SO}_2\text{R}^{103}$ en el que

20

R^{103} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

$(\text{CH}_2)_{vv}\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_{ww}\text{-NR}^{104}\text{R}^{105}$ en el que

el subíndice "v v" representa 0 o 1;
 el subíndice "w w" representa 0 o 1; y
 R^{104} y R^{105} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

25

C(O)-R^{106} en el que

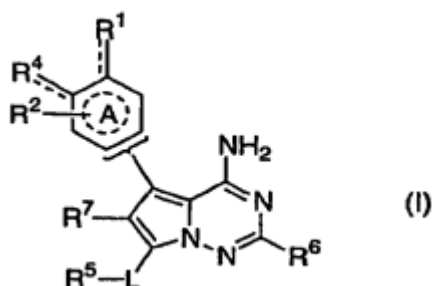
R^{106} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente sustituido con OR^{107} en el que

R^{107} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

R^6 representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); y
 R^7 representa H, CN, o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

30 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

las líneas de puntos entre el anillo A y los primeros átomos de los grupos R¹ y R⁴, respectivamente, indican dobles enlaces posibles, si fuera necesario para las estructuras de R¹ y R⁴;

el círculo de puntos en el anillo A indica que el anillo A es aromático;

5 el paréntesis indica los átomos de carbono del anillo A a los que se puede unir la pirrolotriazina;

R¹ representa H o halógeno;

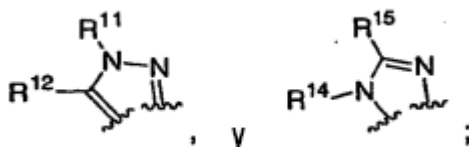
R² representa H o halógeno;

R⁴ representa
-OR¹⁰ en el que

10 R¹⁰ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido; o

o

R¹ y R⁴ pueden estar unidos, y tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo condensado que tiene una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en



15 en los que

R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), piridilalquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹² representa

H;

20 alquilo (C₁-C₄);

halógeno;



C≡CH;

CN; o

25 NR^{12a}R^{12b} en el que

R^{12a} representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R^{12b} representa H, alquilo (C₁-C₃), bencilo, o -C(O)-alquilo (C₁-C₄);

R¹⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

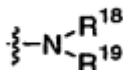
R¹⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

30 L representa

- un enlace; o
- alcanodiilo (C₁-C₆);

R⁵ representa

•



35

en el que

R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

R¹⁹ representa

40

H;

alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₇)

(CH₂)_a-OR²⁰ en el que

R²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
el subíndice "a" representa 2, 3, o 4;

C(O)-R²¹ en el que

5

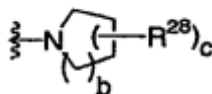
R²¹ representa alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o NR²²R²³ en el que
R²² y R²³ cada uno representa independientemente un H o alquilo (C₁-C₃);

SO₂R²⁵ en el que

R²⁵ representa alquilo (C₁-C₃) o -NR²⁶R²⁷ en el que

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



10

en el que
el subíndice "b" representa 0, 1 o 2;
el subíndice "c" representa 0, 1, o 2; y
R²⁸ representa

15

H;

alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OR²⁹ en el que

R²⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

OR³⁰ en el que

R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

20

halógeno;

-C(O)-R³¹ en el que

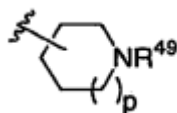
R³¹ representa alquilo (C₁-C₃);

-C(O)-NR³⁴R³⁵ en el que R³⁴ y R³⁵ representan independientemente

25

H o alquilo (C₁-C₃); o
-CO₂R³⁶ en el que R³⁶ representa alquilo (C₁-C₄);

•



30

en el que
el subíndice "p" representa 0, 1, o 2; y
el anillo está opcionalmente sustituido sobre el carbono con hasta dos sustituyentes seleccionados
independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo (C₁-C₃);
R⁴⁹ representa

35

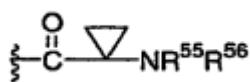
H;
alquilo (C₁-C₄);
(CH₂)_q-OR⁵⁰ en el que

el subíndice "q" representa 2, 3, o 4; y
R⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₆);

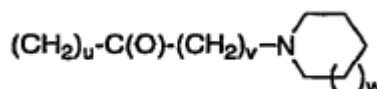
$(\text{CH}_2)_r\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^{51}\text{R}^{52}$ en el que

- 5 el subíndice "r" representa 0 o 1;
 el subíndice "s" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R^{51} y R^{52} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o R^{51} y R^{52} pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6 miembros que también contiene O, S, o NR^{53} en el que R^{53} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);



en el que

- 10 R^{55} y R^{56} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

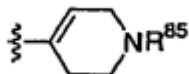


en el que

- 15 el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno;
 el subíndice "u" representa 0 o 1;
 el subíndice "v" representa 0, 1, 2, o 3; y
 el subíndice "w" representa 0 o 1; o

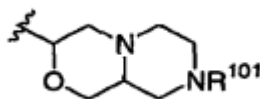
$-\text{SO}_2\text{R}^{59}$ en el que

- 20 R^{59} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), o $-\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$ en el que R^{60} y R^{61} representan H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);



en el que

- 25 R^{85} representa H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o $-(\text{CH}_2)_{ii}\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_{jj}\text{-NR}^{86}\text{R}^{87}$ en el que el subíndice "ii" representa 0 o 1;
 el subíndice "jj" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R^{86} y R^{87} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);



en el que

- 30 R^{101} representa

H;
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);
 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);
 $(\text{CH}_2)_{uu}\text{-OR}^{102}$ en el que

- 35 el subíndice "uu" representa 2 o 3; y

R^{102} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

$\text{SO}_2\text{R}^{103}$ en el que

R¹⁰³ representa alquilo (C₁-C₃);

(CH₂)_v-C(O)-(CH₂)_w-NR¹⁰⁴R¹⁰⁵ en el que

el subíndice "v" representa 0 o 1;

el subíndice "w" representa 0 o 1; y

R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

C(O)-R¹⁰⁶ en el que

R¹⁰⁸ representa alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con OR¹⁰⁷ en el que

R¹⁰⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

R⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁷ representa H, CN, o alquilo (C₁-C₃);

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

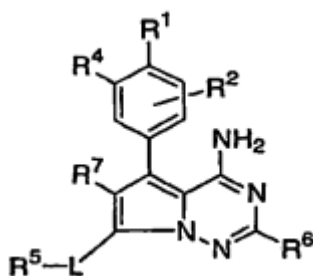
También se debe entender que los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente mediante procedimientos estándar bien conocidos en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, las transformaciones que se enumeran en el presente documento.

Si no se menciona de otro modo, las reacciones normalmente se realizan en disolventes orgánicos inertes que no cambian en las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres tales como éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, nitrometano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible el uso de mezclas de disolventes.

Las reacciones generalmente se realizan en un intervalo de temperatura de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C. Las realizaciones se pueden realizar a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). A menos que se indique de otro modo, se realizan a la presión atmosférica del aire o de gas inerte, típicamente nitrógeno.

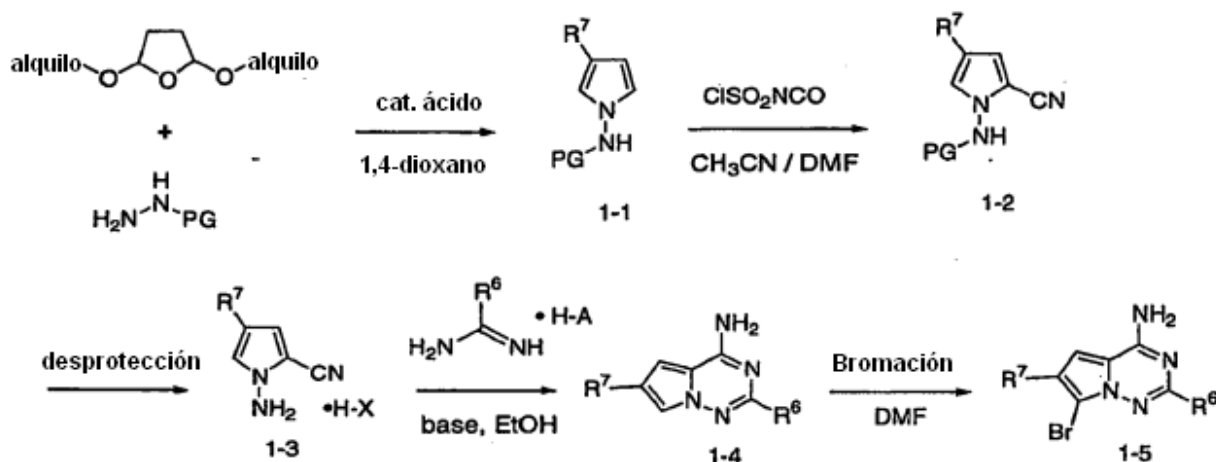
Los compuestos de la invención se pueden preparar usando reacciones y procedimientos químicos conocidos. Sin embargo, los siguientes procedimientos preparativos generales se presentan para ayudar al lector en la síntesis de dichos compuestos, siendo presentados a continuación ejemplos particulares más detallados, en la sección experimental que describe los ejemplos. La preparación de un compuesto de la presente invención se puede ilustrar mediante los siguientes esquemas sintéticos:

Procedimientos Generales de Preparación de los Compuestos de la Invención



Los compuestos de la presente invención de fórmula I se pueden preparar por medio sencillos como se describe en los Esquemas de Reacción a continuación o por medios bien conocidos por los expertos en la materia.

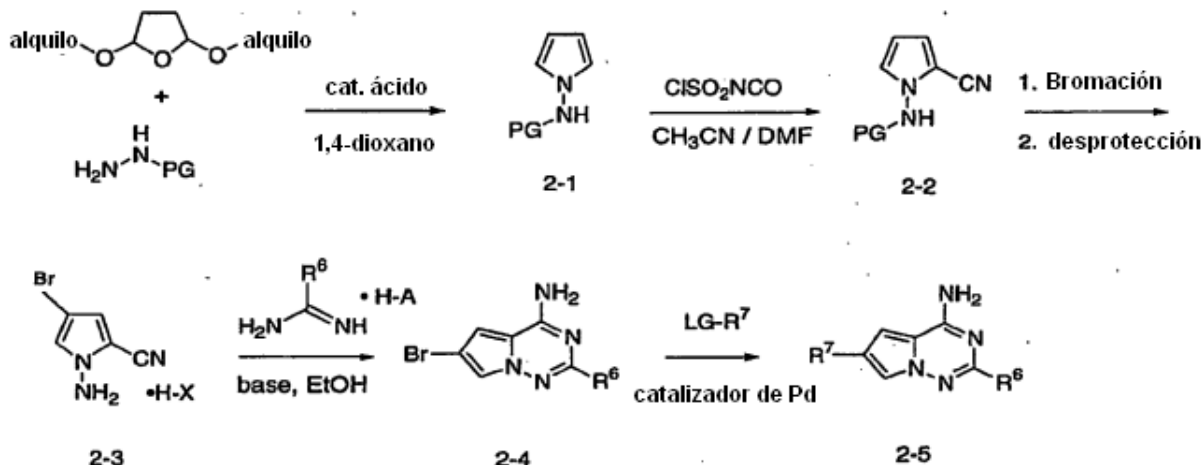
Esquema 1



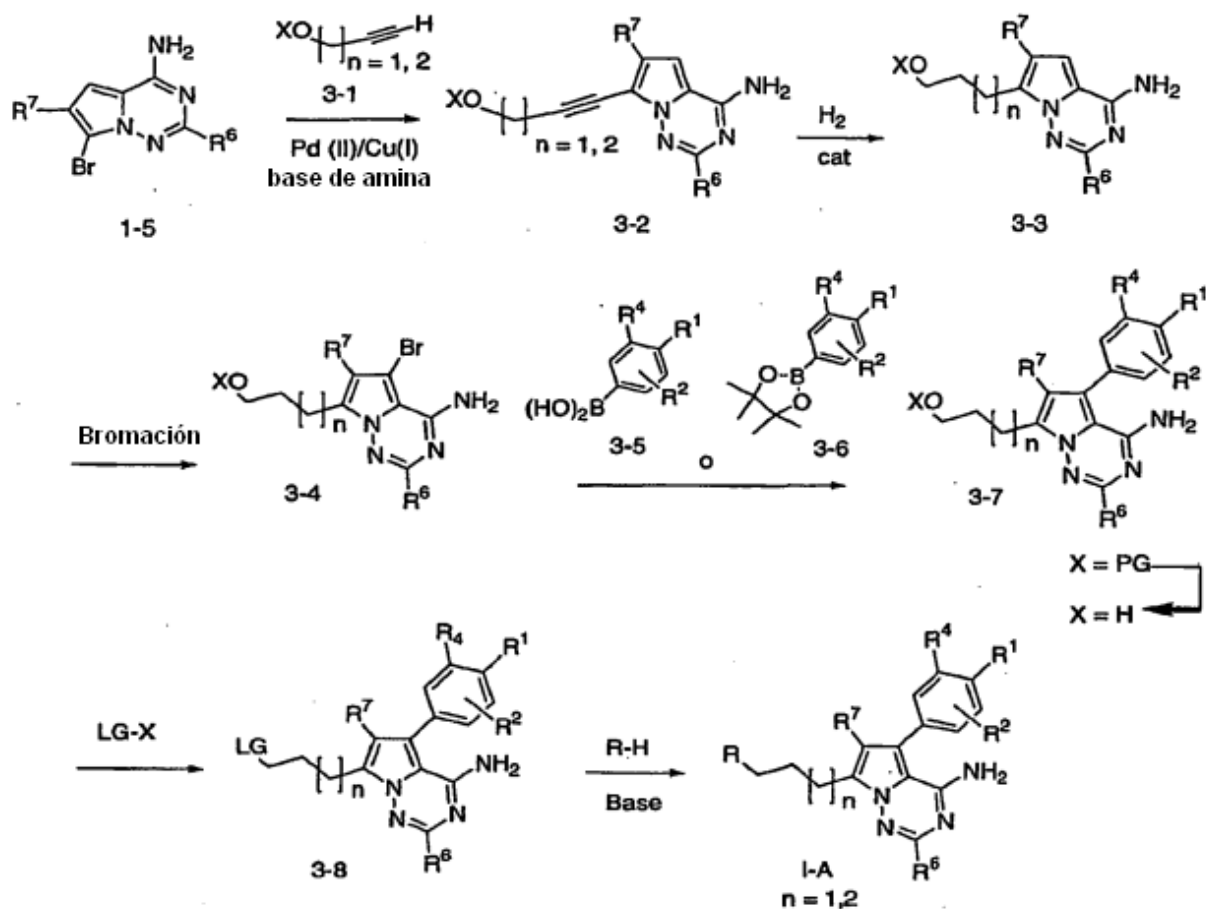
La preparación de los compuestos de la invención comienza con la preparación de los compuestos con la estructura 1-5, como se indica en el Esquema 1. El tratamiento de un derivado de hidrazina protegido adecuadamente (por ejemplo un grupo protector bien conocido por los expertos en la materia) con un derivado de 2,5-dialcoxi tetrahidrofurano en presencia de un ácido, tal como HCl o similar en un disolvente tal como 1,4-dioxano o similar proporciona el derivado de aminopirrol protegido 1-1. La cianación usando isocianato de clorosulfonilo en un disolvente tal como acetonitrilo o similar proporciona el derivado de 2-ciano 1-2, que después de la desprotección (usando procedimientos/reactivos conocidos en la técnica) libera el producto de aminopirrol 1-3. La reacción de 1-3 con un reactivo de formamidina en presencia de una base tal como fosfato potásico o similar en un disolvente tal como etanol proporciona los compuestos del tipo 1-4. La bromación se realiza por reacción de 1-4 con un reactivo de bromación apropiado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otro agente apropiado en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar, y proporciona 1-5.

El Esquema 2 describe una preparación similar, comenzando con el tratamiento de un derivado de hidrazina protegido adecuadamente (por ejemplo, un grupo protector bien conocido por los expertos en la materia) con un derivado de 2,5-dialcoxi tetrahidrofurano en presencia de un ácido, tal como HCl o similar en un disolvente tal como 1,4-dioxano o similar proporciona el derivado protegido de aminopirrol 2-1. La cianación usando isocianato de clorosulfonilo en un disolvente tal como acetonitrilo o similar proporciona el derivado de 2-ciano 2-2, que después de la desprotección (usando procedimientos/reactivos conocidos en la técnica) libera al producto de aminopirrol 2-3. La reacción de 2-3 con un reactivo de formamidina en presencia de una base tal como fosfato potásico o similar en un disolvente tal como etanol o similar proporciona los compuestos de estructura 2-4. La bromación se realiza por reacción de 2-4 con un reactivo de bromación apropiado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otro agente apropiado en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar, y proporciona 2-5. Los siguientes esquemas demuestran la conversión de los compuestos de estos tipos en los compuestos de fórmula I.

Esquema 2

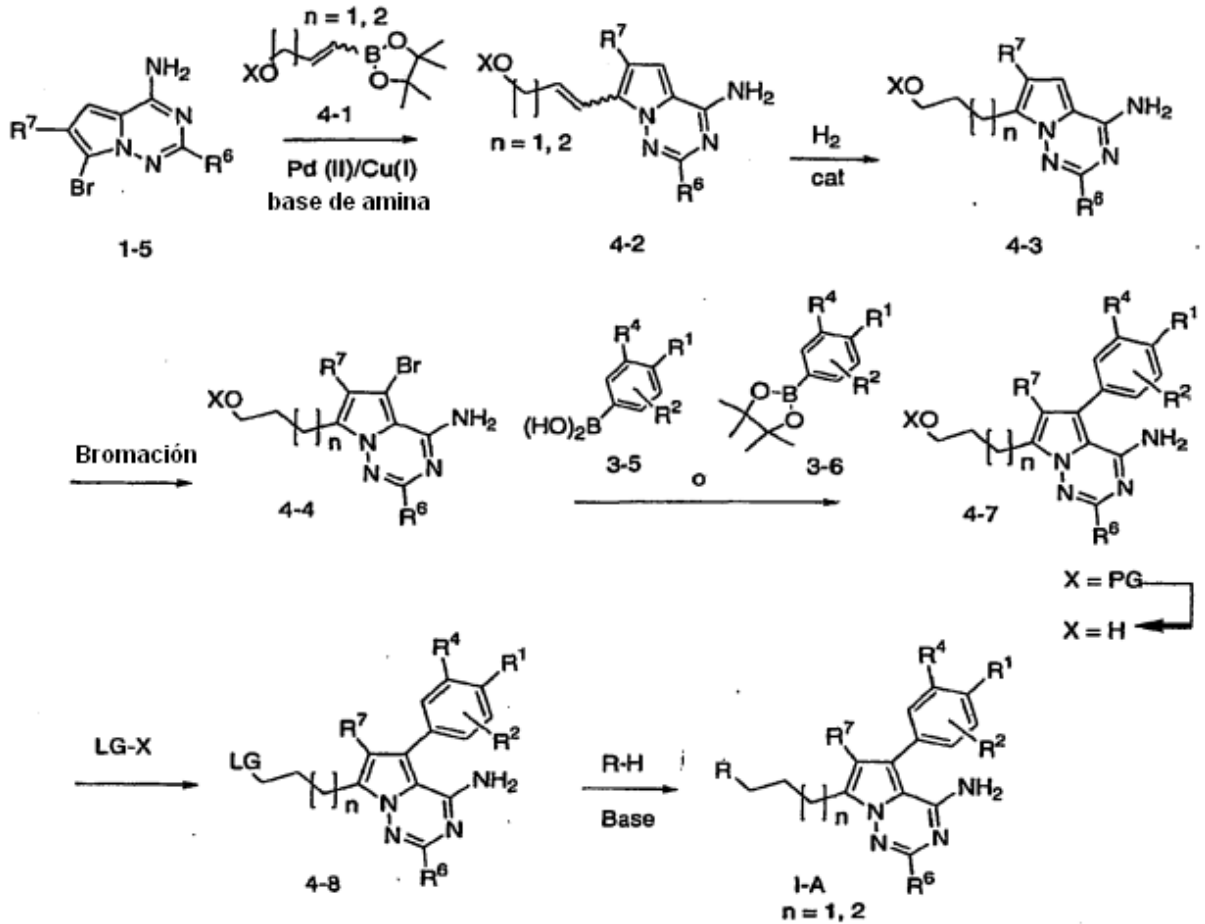


Esquema 3



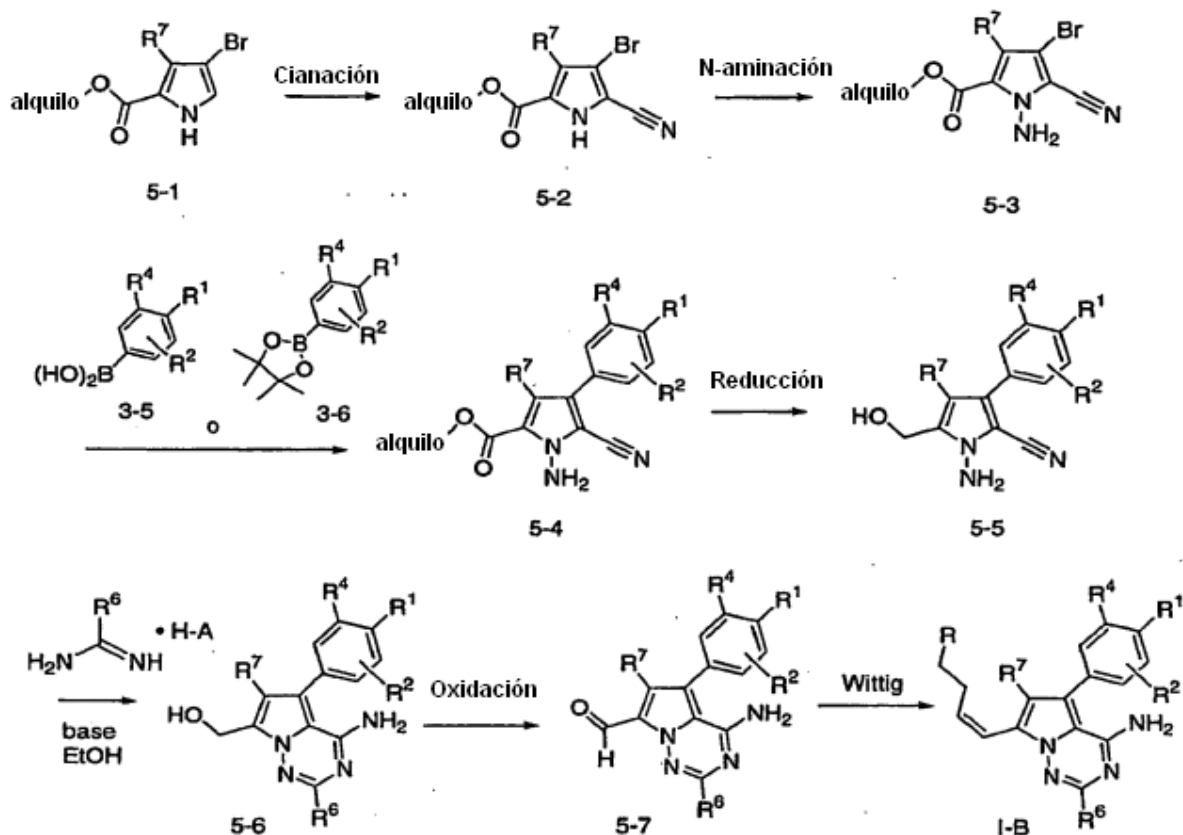
Los compuestos de fórmula I-A se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 3. De este modo, la reacción de los compuestos de fórmula 1-5 con un acetileno terminal apropiado de fórmula 3-1 (en la que X = H o un grupo protector adecuado tal como un trialquilsilano) en presencia de un catalizador de Pd (II), un co-catalizador de Cu (I) y una base de amina tal como pirrolidina o trietilamina o similar, en un disolvente tal como DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula 3-2. La reducción del triple enlace usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como PtO_2 o similar en un disolvente tal como ácido acético o similar proporciona los compuestos de fórmula 3-3. El tratamiento de 3-3 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar proporciona 3-4. El acoplamiento de Suzuki de 3-4 con un ácido borónico tal como 3-5 o un boronato tal como 3-6 proporciona los compuestos de fórmula 3-7. La conversión de 3-7 en los compuestos de fórmula 3-8 (en la que LG es un grupo saliente adecuado) se puede realizar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Si fuera necesario, se puede retirar un grupo protector (PG) mediante procedimientos conocidos en la técnica antes de la conversión en 3-8. El tratamiento de 3-8 con una amina primaria o secundaria, en presencia de una base adecuada tal como fosfato potásico o similar o una amina terciaria, tal como Base de Hunig o similar proporciona los compuestos de fórmula 1-A.

Esquema 4



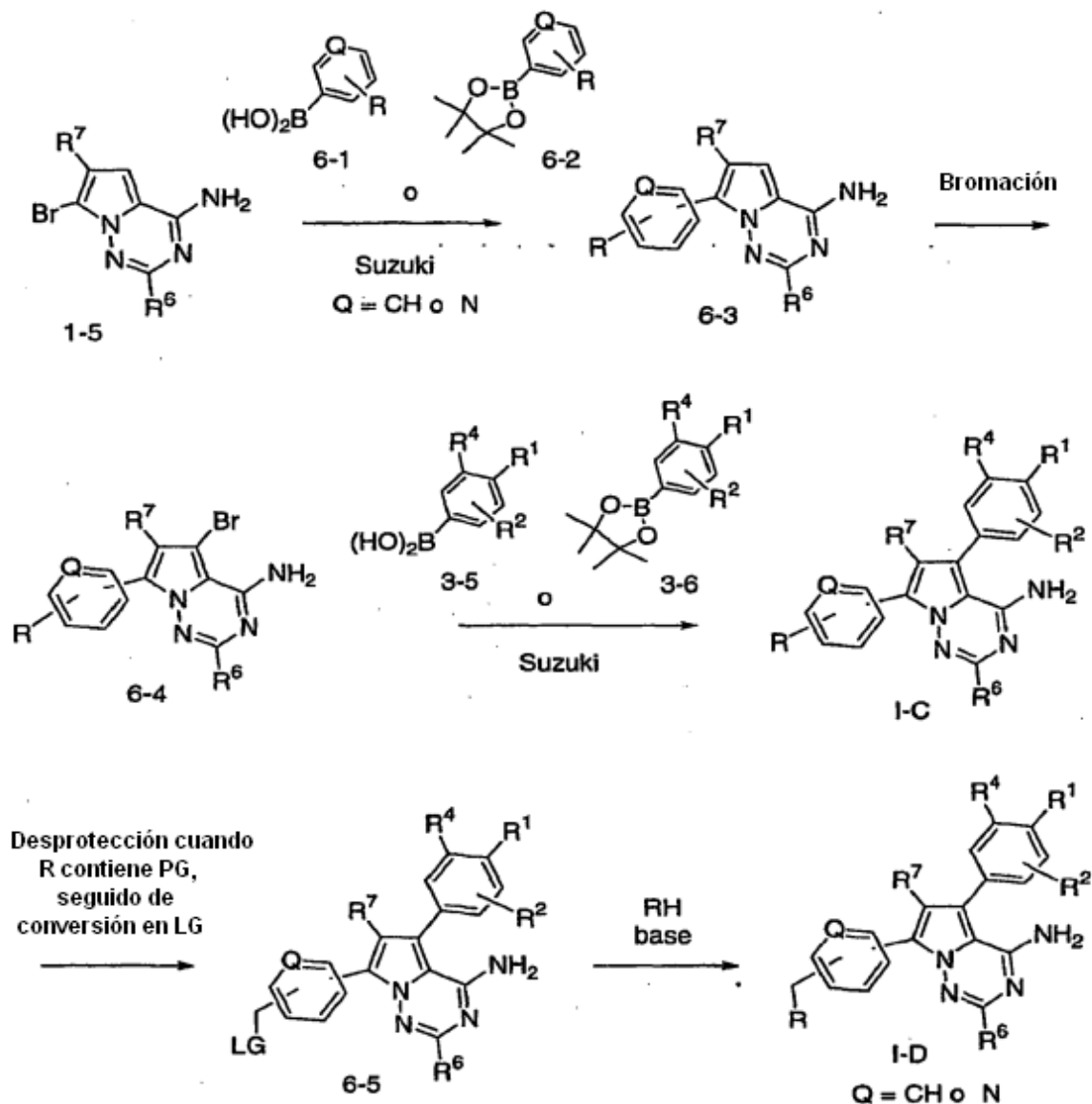
Una preparación alternativa de los compuestos de fórmula 1-A se muestra en el Esquema 4. En esta secuencia, los compuestos de fórmula 1-5 se convierten en los compuestos de fórmula 4-2 por acoplamiento de un boronato de vinilo tal como el compuesto 4-1 (en el que $X = H$ o un grupo protector adecuado tal como un trialquililano) o similar en condiciones conocidas en la técnica. La conversión de los compuestos de fórmula 4-2 en los compuestos de fórmula 1-A evoluciona como se ha descrito anteriormente para el Esquema 3. Como alternativa, como debería ser evidente para alguien experto en la materia, la secuencia de las etapas en los Esquemas 3 y 4, (particularmente las etapas posteriores) se puede alterar para facilitar la preparación de otros ejemplos de los compuestos de fórmula 1-A.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula I-B se preparan de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 5. De este modo, la cianación de un bromopirrol tal como 5-1 usando isocianato de clorosulfonilo o similar proporciona los compuestos de fórmula 5-2. La N-aminación del pirrol usando O-difenilfosforil hidroxilamina o similar en presencia de una base tal como hidruro sódico o similar en un disolvente tal como DMF o similar proporciona el aminopirrol 5-3. La reacción de Suzuki con el ácido borónico 3-5 o con el boronato 3-6 en condiciones de conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 5-4. La reducción del éster usando borohidruro sódico o similar en un disolvente tal como etanol o similar proporciona los compuestos correspondientes de hidroxilo de fórmula 5-5. La reacción de 5-5 con un reactivo de formamidina en presencia de una base tal como fosfato potásico o similar en un disolvente tal como etanol o similar proporciona los compuestos del tipo 5-6. La oxidación de éstos al aldehído usando peryodinato de Dess-Martin o similar en un disolvente tal como diclorometano o similar proporciona los compuestos de fórmula 5-7, y la reacción de Wittig posterior en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 1B.

Esquema 6

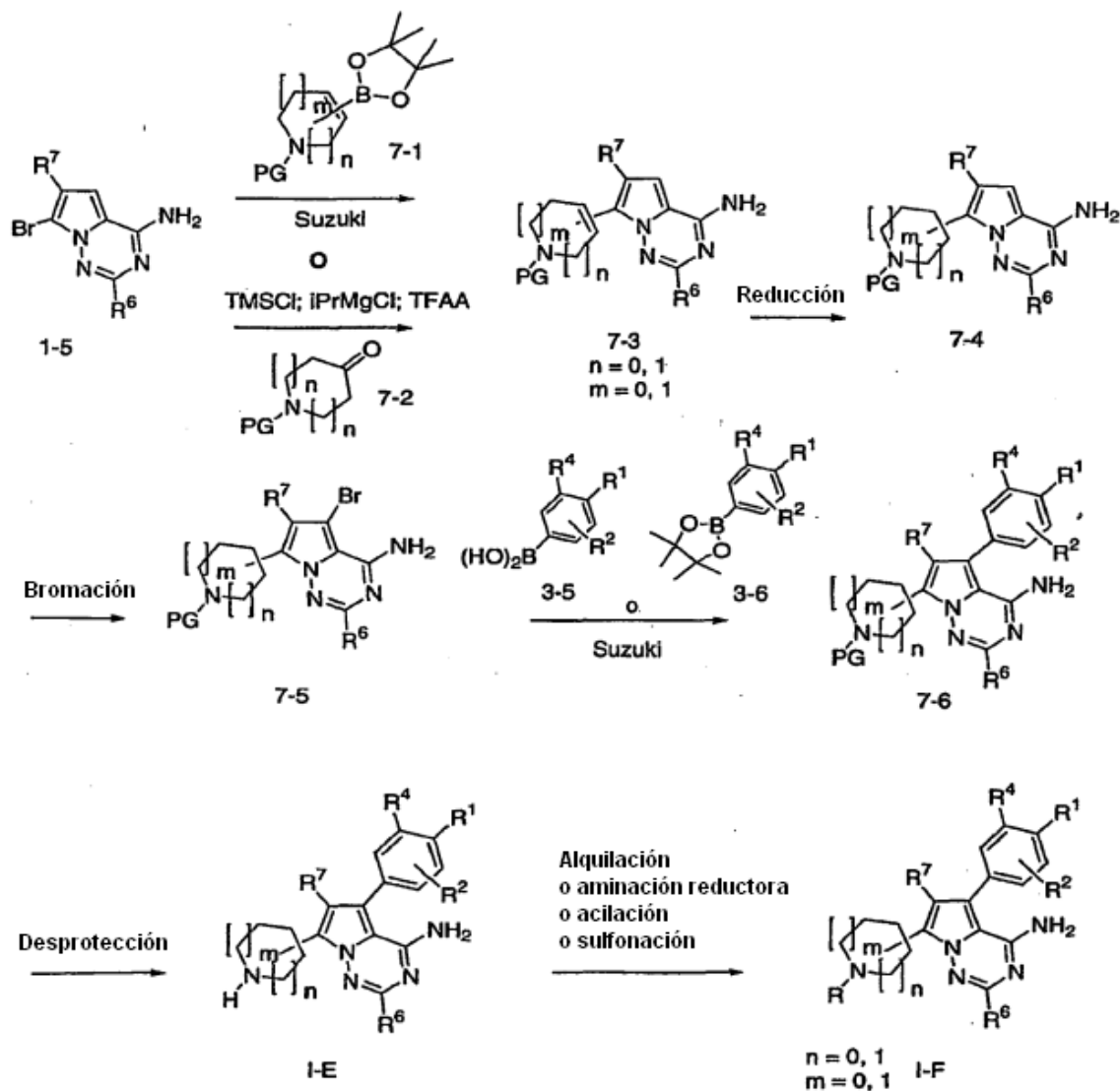


Los compuestos de fórmula I-C y de fórmula I-D se preparan de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 6. El tratamiento del compuesto 1-5 con un ácido arilborónico del tipo 6-1 o arilboronato del tipo 6-2 en condiciones conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 6-3. La bromación de 6-3 con un agente de bromación adecuado tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como THF o DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula 6-4. El acoplamiento de Suzuki de los compuestos de fórmula 6-4 con ácidos borónicos de tipo 3-5 o boronatos de tipo 3-6 usando condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de la fórmula I-C. La desprotección (si fuera necesario) se puede realizar mediante medios bien conocidos en la técnica, seguido de la conversión con buenos precedentes, cuando sea necesario, del grupo hidroxilo liberado en un grupo saliente apropiado (tal como halo, sulfonato, o similar) proporciona las estructuras del tipo 6-5. La reacción de los compuestos de fórmula I-C con un agente de alquilación apropiado tal como carbonato de etileno en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico proporciona los compuestos de la fórmula I-D. Los compuestos de fórmula I-D también se preparan por tratamiento de los compuestos de la fórmula 6-5, en los casos en los que un grupo amino sea liberado por desprotección, con un aldehído tal como formaldehído y similar y, un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico o similar en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano o similar.

Los compuestos de fórmula I-E se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 7. El tratamiento del compuesto 1-5 con un boronato tal como 7-1 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona las aminas di-deshidrocíclicas protegidas apropiadamente de fórmula 7-3. Como

alternativa, dichas aminas protegidas se pueden preparar mediante su conversión en un reactivo de Grignard, que se puede realizar por reacción con un reactivo de Grignard apropiado tal como cloruro de isopropilmagnesio, en presencia de un agente temporalmente protector tal como cloruro de trimetilsililo en un disolvente tal como THF. Este reactivo de Grignard formado a partir de 1-5 se hace reaccionar con una piperidona protegida de fórmula 7-2 para proporcionar, después de un tratamiento ácido que elimina el compuesto hidroxilo intermedio, los compuestos de fórmula 7-3. La reducción del doble enlace de 7-3 con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como PtO_2 o similar en un disolvente tal como ácido acético o similar proporciona las aminas cíclicas de fórmula 7-4. La bromación de 7-4 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 7-5. El acoplamiento de Suzuki de 7-5 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 7-6. La retirada del grupo protector usando condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-E. La reacción de los compuestos de fórmula I-E con un agente de alquilación apropiado tal como carbonato de etileno en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico proporciona los compuestos de la fórmula I-F. Los compuestos de fórmula I-F también se preparan por tratamiento de los compuestos de la fórmula I-E con un aldehído tal como formaldehído y similar y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico o similar en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano o similar. Los compuestos de fórmula 1-F se pueden preparar también por la reacción de las aminas de fórmula 1-E con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similares, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, una amina terciaria o similares, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros.

Esquema 7

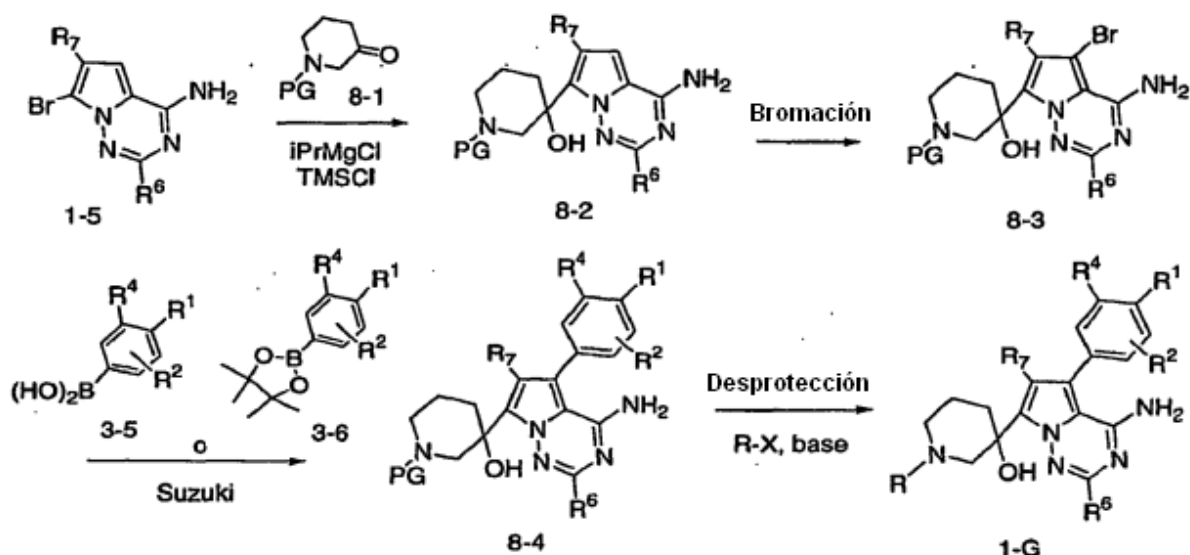


20

Los compuestos de fórmula 1-G se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula 1-5 se convierten en sus correspondientes reactivos de

5 Grignard en las condiciones dadas en el Esquema 7, y se hacen reaccionar con las 3-piperidonas protegidas de fórmula 8-1 para dar los compuestos con las estructuras correspondientes a la fórmula 8-2. La bromación de los compuestos de fórmula 8-2 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 8-3. El acoplamiento de Suzuki de 8-3 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 8-4. La retirada del grupo protector usando condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-G.

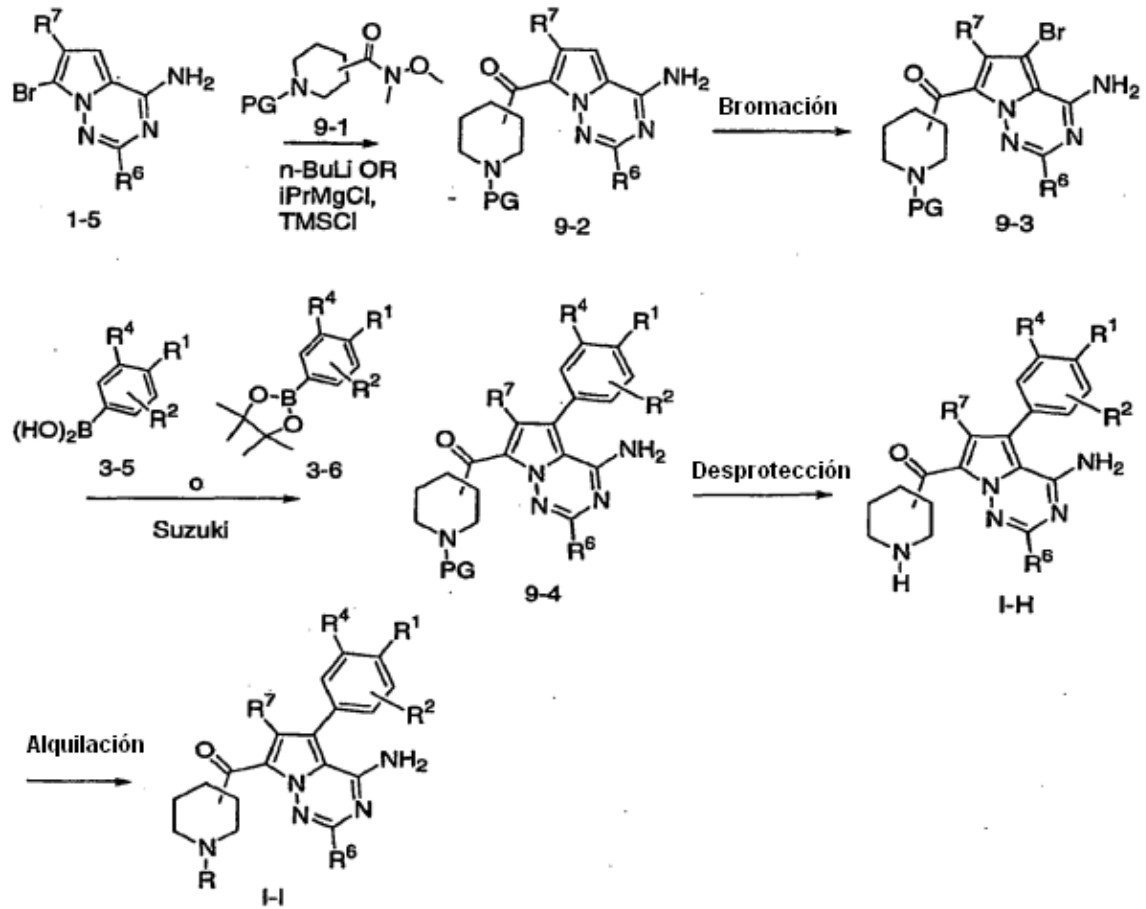
Esquema 8



10 Los compuestos de fórmula I-H se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 9. El tratamiento del compuesto 1-5 con un exceso de un alquilión tal como n-BuLi o similar en un disolvente tal como THF o similar a una temperatura de aproximadamente -78 °C seguido de la adición de los compuestos de fórmula 9-1 proporciona los compuestos de la fórmula 9-2. La bromación de los compuestos de fórmula 9-2 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como THF o DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula 9-3. La reacción de Suzuki en condiciones bien conocidas en la técnica usando ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 proporciona los compuestos de fórmula 9-4. La retirada del grupo protector usando condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-H (R = H). El tratamiento de los compuestos de fórmula I-H con un agente de alquilación tal como bromuro de etilo o bromuro de propilo o similar en un disolvente tal como THF o similar en presencia de una base tal como trietilamina o similar proporciona los compuestos de la fórmula I-I.

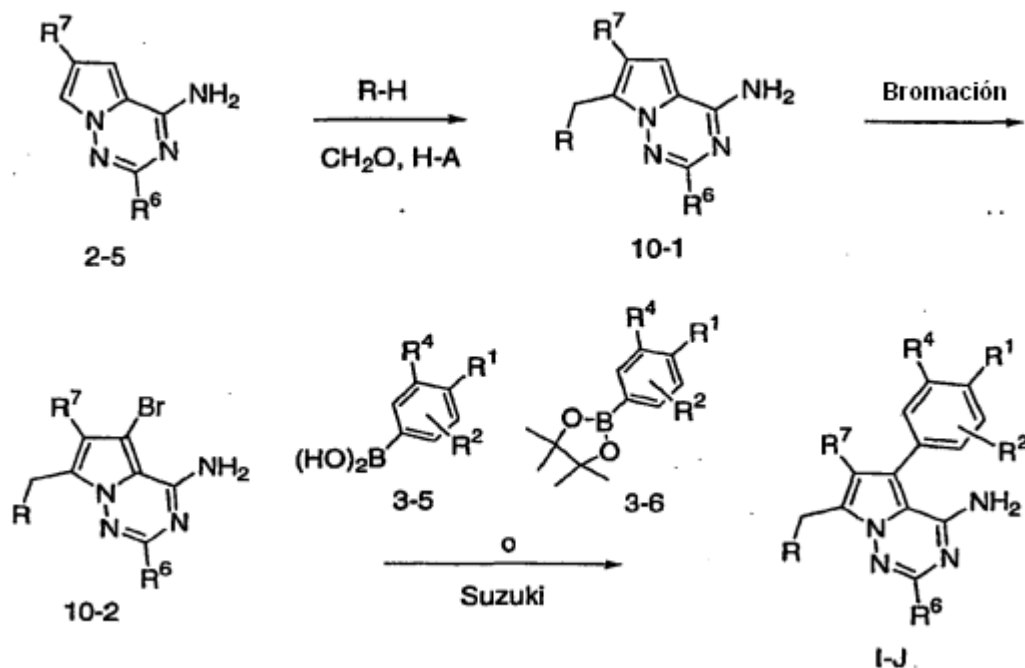
15

Esquema 9



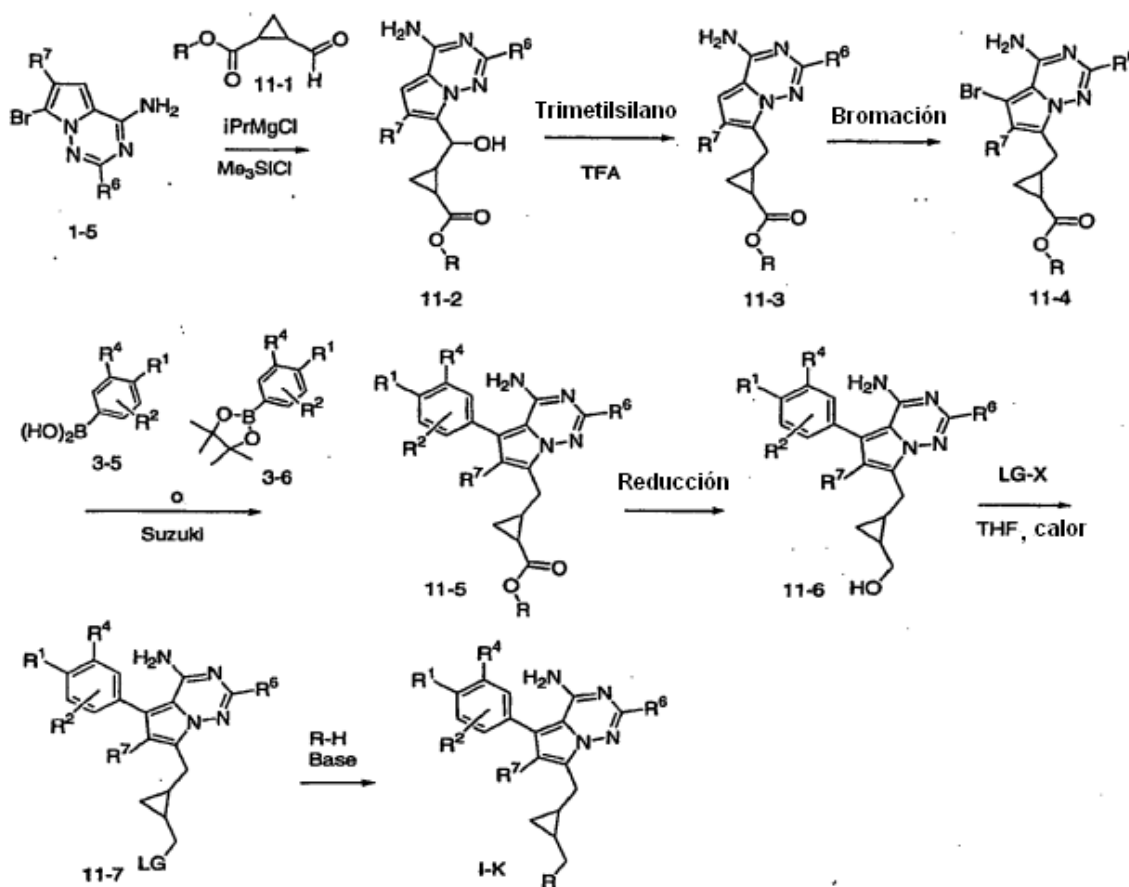
Los compuestos de fórmula I-J se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 10. De este modo, el tratamiento del compuesto 2-5 con una amina (R-H) tal como una amina primaria, secundaria (cíclica o acíclica) y formaldehído en un disolvente ácido tal como ácido acético o similar proporciona los compuestos de Mannich de fórmula 10-1. La bromación de 10-1 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como THF o similar proporciona los compuestos de fórmula 10-2. La reacción de Suzuki de 10-2 con ácidos borónicos de fórmula 3-5 o boronatos de fórmula 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-J.

Esquema 10



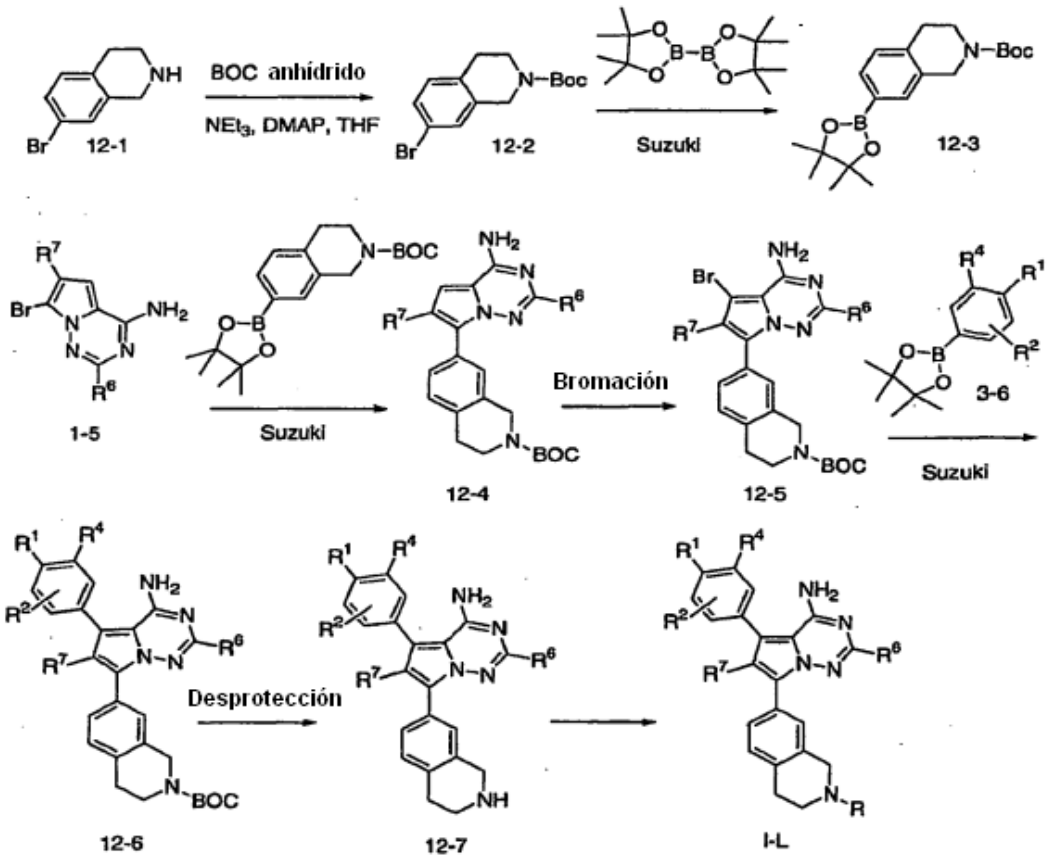
Los compuestos de fórmula 1-K se preparan de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 11. Los compuestos de fórmula 1-5 se convierten en sus reactivos de Grignard correspondientes en las condiciones que se han descrito en el Esquema 7 y se hacen reaccionar con un éster de ciclopropanocarboxilato carboxaldehído de fórmula 11-1 para dar los compuestos de fórmula 11-2. Estos compuestos se desoxigenan después en condiciones bien conocidas en la técnica, tales como la reacción con un trialquilsilano en presencia de un ácido fuerte tal como TFA, para dar los compuestos de fórmula 11-3. La bromación de dichos compuestos con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 11-4. El acoplamiento de Suzuki de 11-4 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 11-5. Estos compuestos se reducen después mediante agentes estándar tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, u otros agentes de reducción fuerte adecuados en disolventes tales como THF o similar para dar los alcoholes de fórmula 11-6. Estos se convierten después en un grupo saliente adecuado por reacción con un reactivo tal como un anhídrido sulfónico en disolventes apropiados tales como THF para proporcionar los compuestos de fórmula 11-7, que se convierten en los compuestos de fórmula 1-K por reacción con el nucleófilo deseado, tal como una amina primaria, secundaria (acíclica o acíclica), en un disolvente tal como DMF o similar en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o una amina terciaria tal como diisopropiletilamina.

Esquema 11

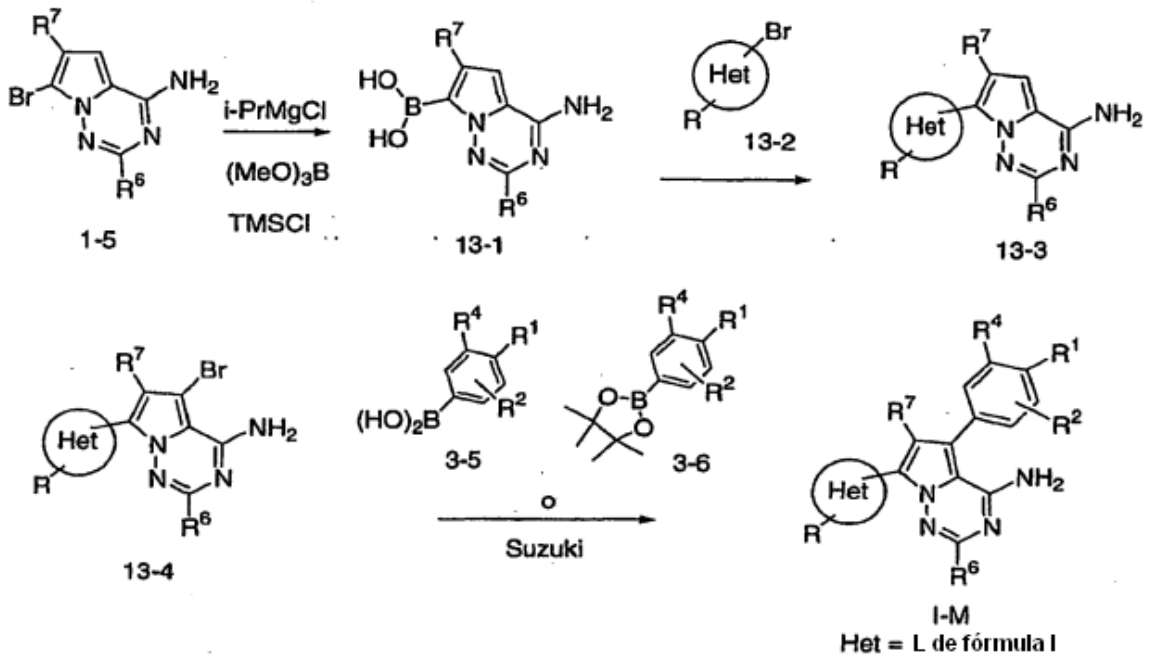


Los compuestos de fórmula 1-L se preparan de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 12. La amina de partida 11-1 se protege en forma de su carbamato de BOC 12-2 mediante su reacción con el anhídrido en un disolvente tal como THF en presencia de una amina terciaria y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina. El compuesto 12-2 se convierte en el correspondiente éster de boronato 12-3 usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, y este compuesto se hace reaccionar con los compuestos de fórmula 1-5 en una reacción de acoplamiento adicional catalizada por metal con buenos precedentes para dar los compuestos de fórmula 12-4. La bromación de dichos compuestos con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 12-5. El acoplamiento de Suzuki de 12-5 con boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 12-6. La retirada del grupo BOC con un ácido tal como TFA o HCl en presencia de disolventes tales como diclorometano, dioxano, o similares proporciona las aminas de fórmula 12-7. La reacción de estos compuestos con un agente de alquilación apropiado tal como carbonato de etileno en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico proporciona los compuestos de fórmula 1-L. Los compuestos de fórmula 1-L también se preparan por tratamiento de los compuestos de fórmula 12-7 con un aldehído tal como formaldehído y similar y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico o similar en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano o similar. Los compuestos de fórmula 1-L se pueden preparar también mediante la reacción de las aminas de fórmula 12-7 con un reactivo de acilación, o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similar, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, una amina terciaria o similar, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros.

Esquema 12



Esquema 13

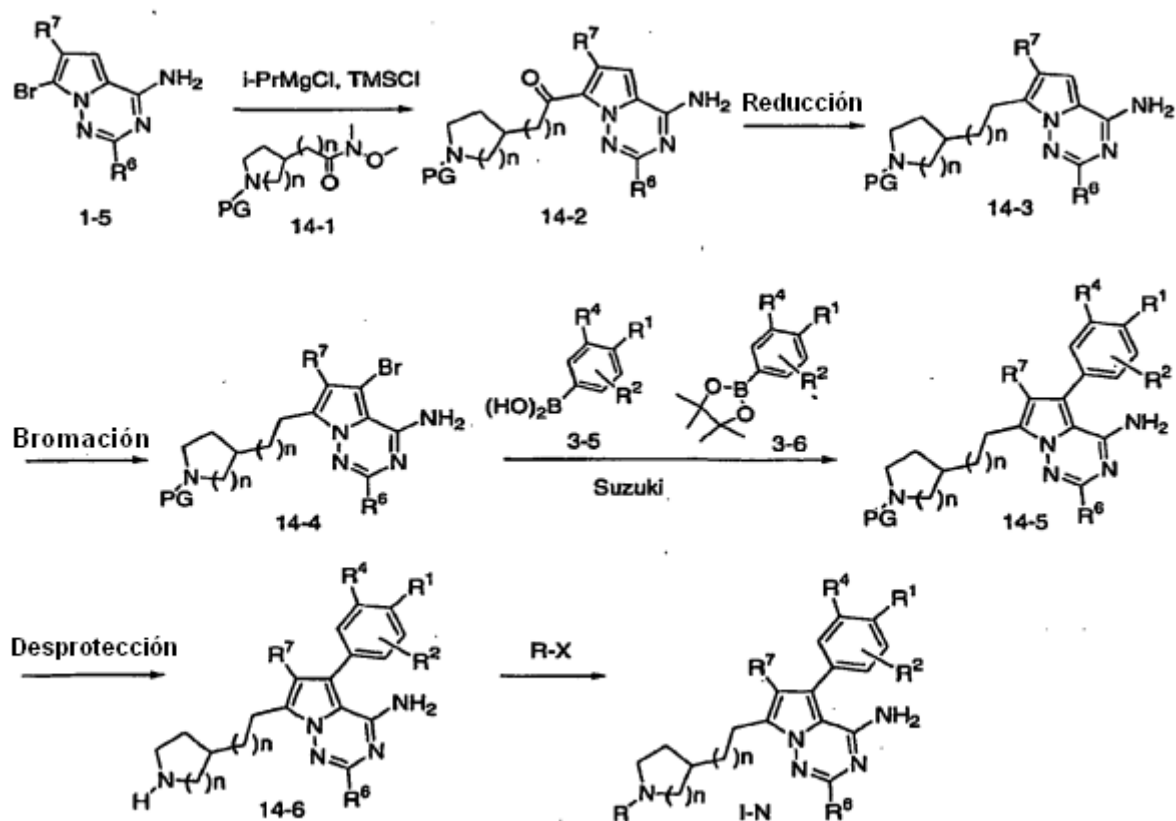


Los compuestos de fórmula 1-M se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 13. Los compuestos que corresponden a la fórmula 1-5 se convierten en sus reactivos de Grignard correspondientes como en el Esquema 7, y estas especies se hacen reaccionar con borato de trimetilo in situ para dar los ácidos borónicos de fórmula 13-1. Estos compuestos se hacen reaccionar en condiciones de

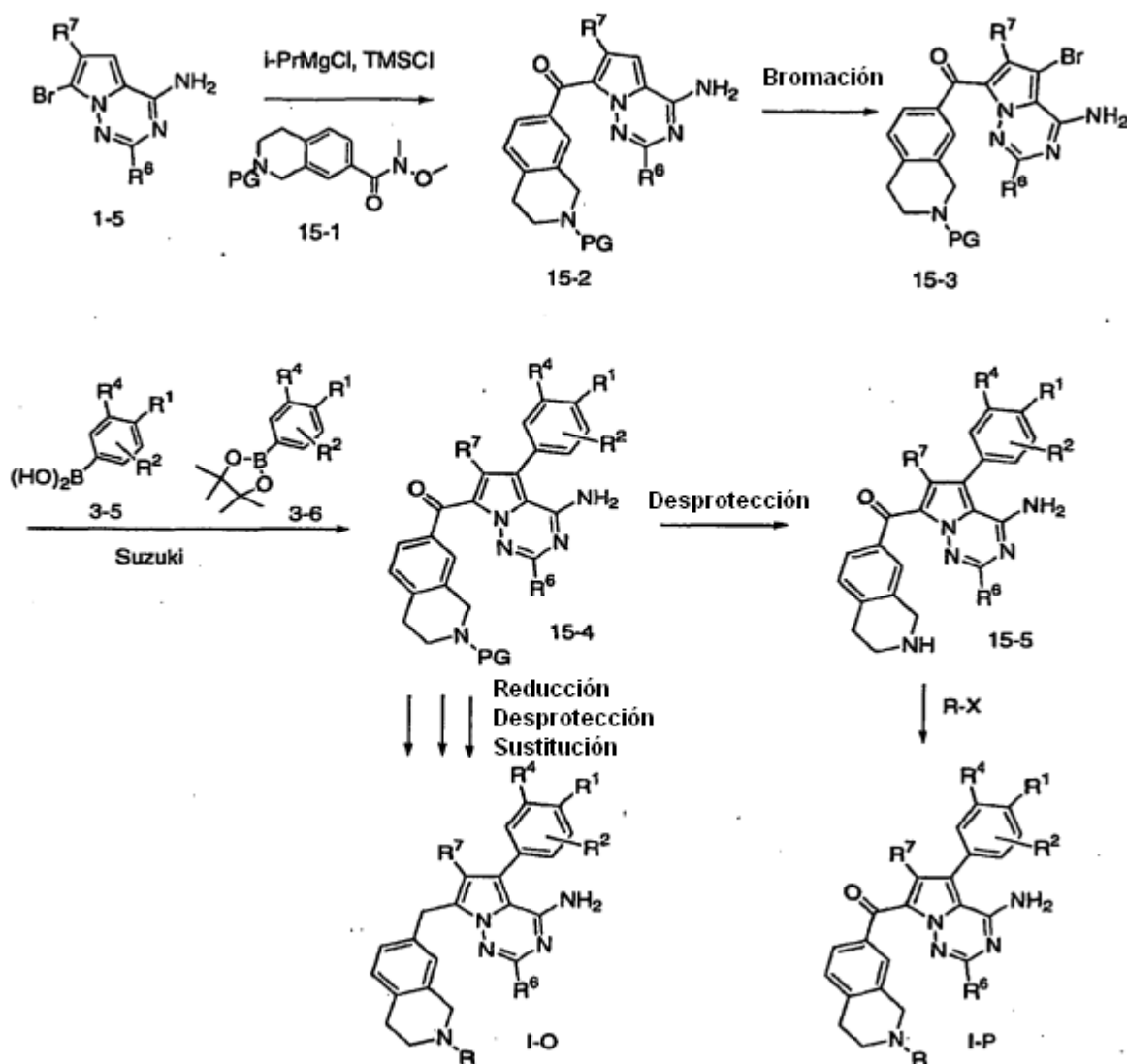
acoplamiento catalizado por metal con buenos precedentes con los compuestos heterocíclicos de bromo apropiados de fórmula 13-2 para proporcionar los compuestos de fórmula 13-3. El acoplamiento de Suzuki de 13-3 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-M.

- 5 Los compuestos de fórmula I-N se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 14. Los compuestos que corresponden a la fórmula 1-5 se convierten en sus reactivos de Grignard correspondientes como en el Esquema 7, y estas especies se hacen reaccionar con los ésteres de Weinreb de fórmula 14-1 in situ para dar los compuestos que corresponden a la fórmula 13-1. Estos se reducen a los compuestos de fórmula 14-3 mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo una secuencia que implica la reacción de un agente reductor de hidruro adecuado tal como borohidruro sódico en disolventes tales como metanol u otros alcoholes inferiores para proporcionar el compuesto intermedio de hidroxilo secundario, que se reduce adicionalmente mediante agentes tales como trialquilosilanos en presencia de un ácido fuerte tal como TFA. La bromación de 14-3 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 14-4, que después se someten a acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula 14-5. Los grupos protectores usados hasta este punto en la secuencia se pueden retirar después mediante diversos procedimientos con buenos precedentes (retirada de carbamatos de BOC catalizada por ácido, por ejemplo), y las aminas resultantes de fórmula 14-6 se pueden convertir en los compuestos de fórmula I-N por reacción con diversos electrófilos. Por ejemplo, con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada, o por la reacción de las aminas de fórmula 14-6 con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similares, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, una amina terciaria o similares, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros.

Esquema 14



Esquema 15

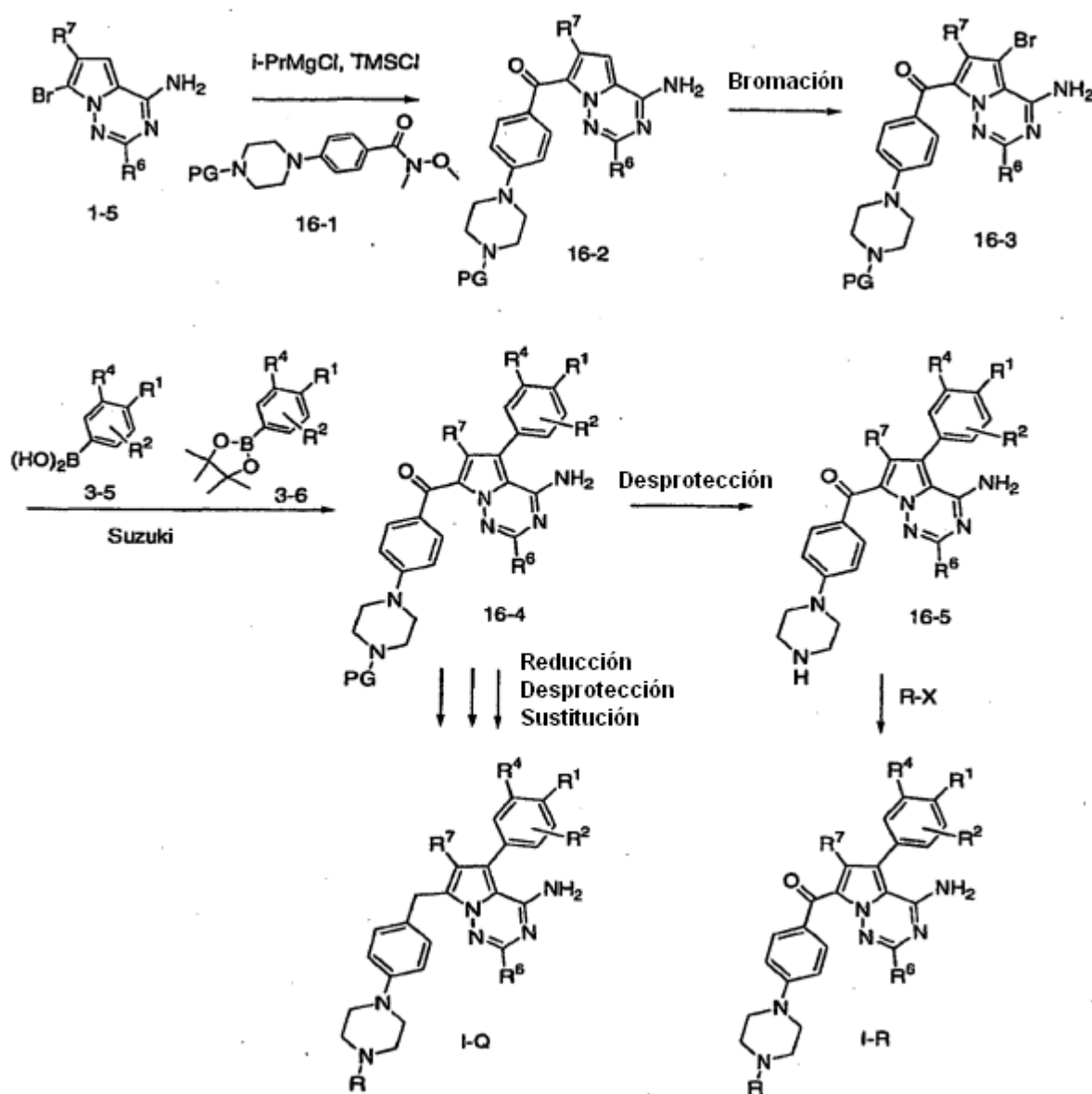


Los compuestos de fórmula I-O y I-P se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 15. Los compuestos de fórmula 1-5 se convierten en sus reactivos de Grignard correspondientes y se hacen reaccionar in situ con amidas de Weinreb de la misma forma que las del Esquema 14 para formar los compuestos de fórmula 15-2. La bromación de 15-2 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 15-3, que después se someten a acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula 15-4. Para convertir las estructuras de este tipo en los compuestos de fórmula I-O, el grupo carbonilo se puede reducir de la misma forma que en los procedimientos mostrados en el Esquema 14 para proporcionar el compuesto de metileno intermedio. Los grupos protectores usados hasta este punto en la secuencia se pueden retirar después mediante diversos procedimientos con buenos precedentes (retirada de los carbamatos de BOC catalizada por ácido, por ejemplo), y las aminas resultantes se pueden convertir en los compuestos de fórmula I-O por reacción con diversos electrófilos: por ejemplo, con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada, o por la reacción de las aminas de fórmula 14-6 con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similares, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, una amina terciaria o similares, en los disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros. Como alternativa, el grupo carbonilo se puede dejar sin alterar, en cuyo caso la desprotección de la amina, con los mismos procedimientos bien conocidos como en el caso anterior, proporciona los compuestos de fórmula 15-5. Estos se pueden sustituir de la misma manera para dar los compuestos que corresponden a la fórmula I-P.

Los compuestos de fórmula I-Q y I-R se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 16. Los compuestos de fórmula 1-5 se convierten en sus reactivos de Grignard

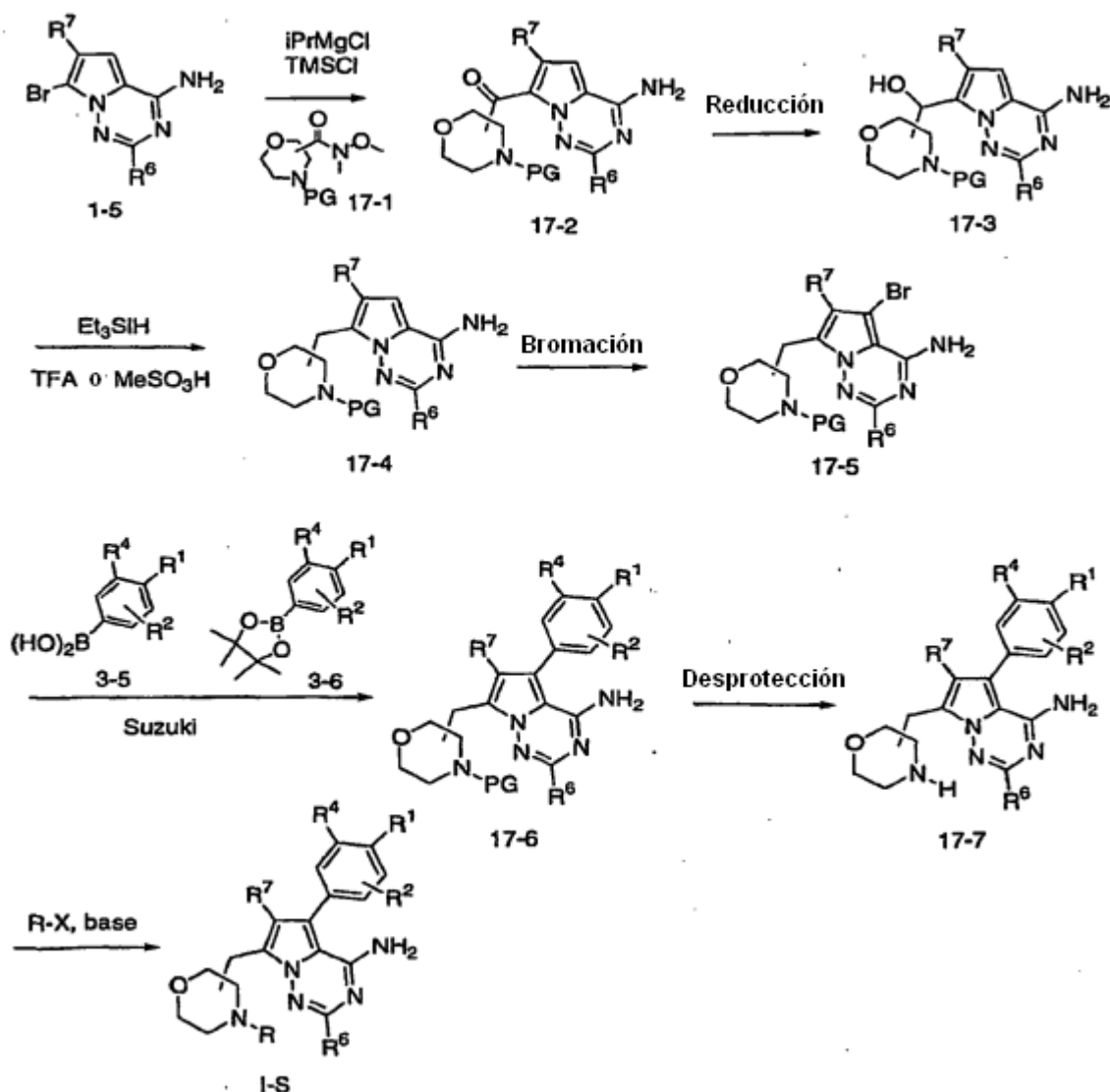
correspondientes y se hacen reaccionar in situ con amidas de Weinreb de piperazinarilo protegidas de la misma manera que las del Esquema 14 para formar los compuestos de fórmula 16-2. La bromación de 16-2 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína u otros agentes de bromación adecuados proporciona los compuestos de fórmula 16-3, que después se someten a acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula 16-4. Para convertir las estructuras de este tipo en los compuestos de fórmula I-Q, el grupo carbonilo se puede reducir de una manera similar a la de los procedimientos mostrados en el Esquema 14 para proporcionar el compuesto de metileno intermedio. Los grupos protectores usados hasta este punto en la secuencia se pueden retirar después con dichos procedimientos con buenos precedentes (retirada de los carbamatos de BOC catalizada por ácido, por ejemplo), y las aminas resultantes se pueden convertir en los compuestos de fórmula I-Q por reacción con diversos electrófilos: por ejemplo, con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada, o por la reacción de las aminas de fórmula 14-6 con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similares, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, una amina terciaria o similares, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros. Como alternativa, el grupo carbonilo se puede dejar sin alterar, en cuyo caso la desprotección de la amina, con los mismos procedimientos bien conocidos como en el caso anterior, proporciona los compuestos de fórmula 16-5. Estos se pueden sustituir de la misma manera para dar los compuestos que corresponden con la fórmula I-Q.

Esquema 16



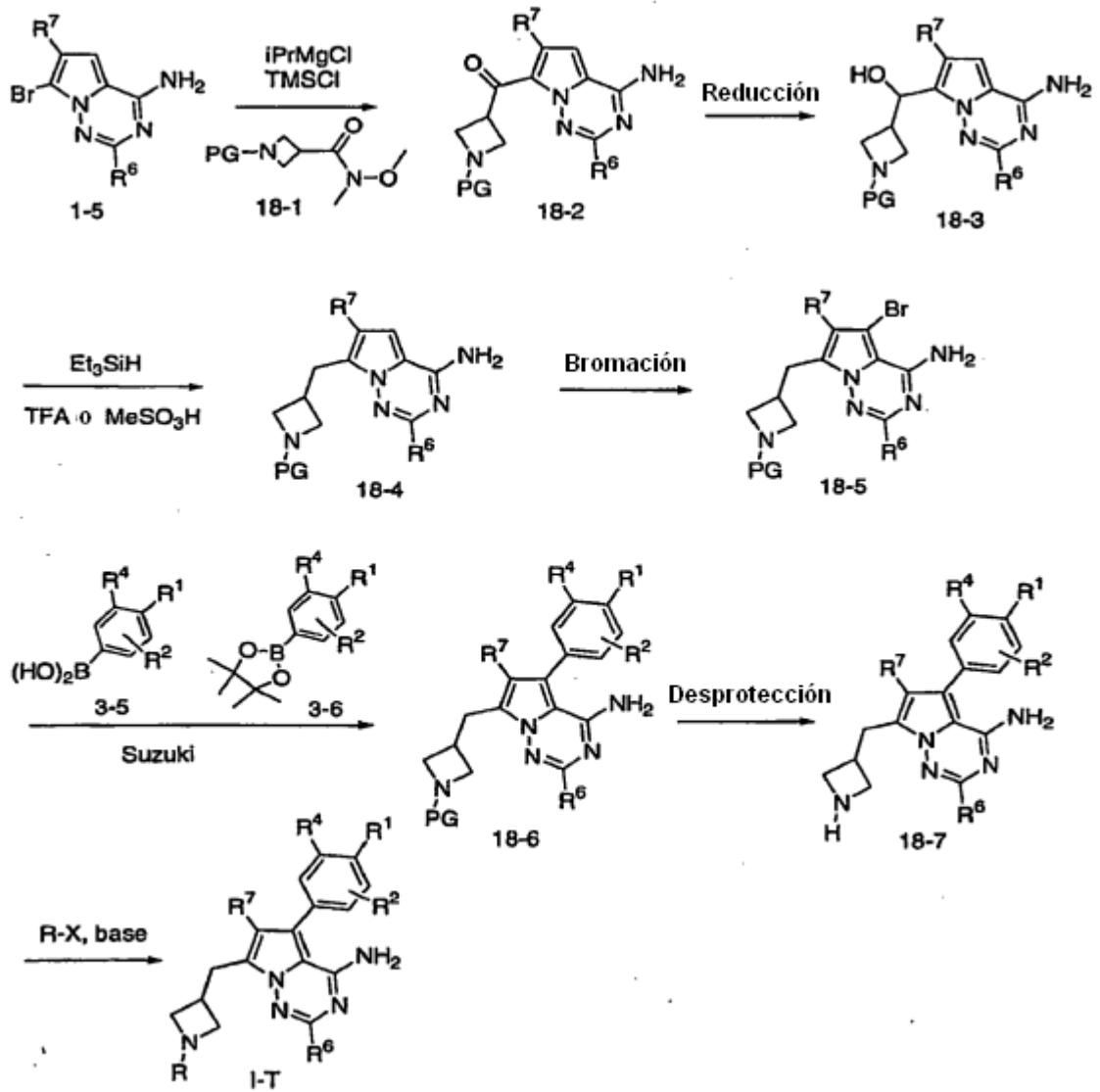
Los compuestos de fórmula I-S se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 17. El tratamiento del compuesto 1-5 con un exceso de un reactivo organometálico tal como $iPrMgCl$ o similar en un disolvente tal como THF o similar seguido de la adición de los compuestos de fórmula 17-1 proporciona los compuestos de fórmula 17-2. La reducción del carbonilo usando borohidruro sódico o similar en un disolvente tal como etanol o similar proporciona los compuestos de hidroxilo correspondientes de fórmula 17-3. La reducción del grupo metileno usando trietilsilano o similar en presencia de ácido tal como TFA o similar proporciona los compuestos de fórmula 17-4. La bromación de los compuestos de fórmula 17-4 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como THF o DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula 17-5. La reacción de Suzuki en condiciones bien conocidas en la técnica usando ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 proporciona los compuestos de fórmula 17-6. La retirada del grupo protector usando condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 17-7. La reacción de los compuestos de la fórmula 17-7 con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina o similar en un disolvente tal como DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula I-S. Los compuestos de fórmula I-S se pueden preparar también por tratamiento de los compuestos de la fórmula 17-7 con un acetal y un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico (continuación)

Esquema 17



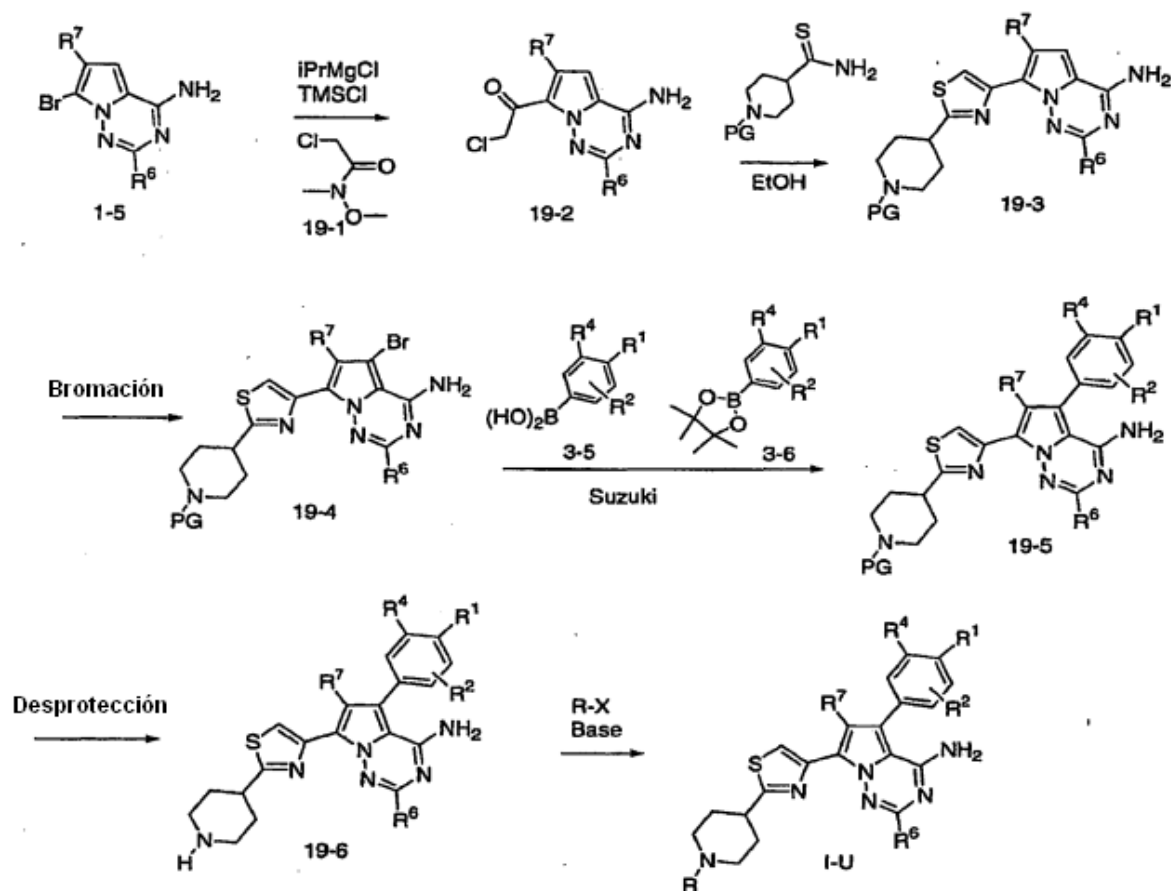
o similar en presencia de un ácido tal como ácido acético o similar en un disolvente tal como metanol o similar. Además, los compuestos de fórmula I-S se pueden preparar a través de la reacción de los compuestos de fórmula 17-7 con un ácido carboxílico y un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o similar y una base tal como N,N-diisopropiletilamina o similar en un disolvente tal como DMF o similar. La reacción de los compuestos de fórmula 17-7 con un reactivo de sulfonación apropiado en presencia de una base tal como N,N diisopropiletilamina o similar en un disolvente tal como DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula I-S.

Esquema 18



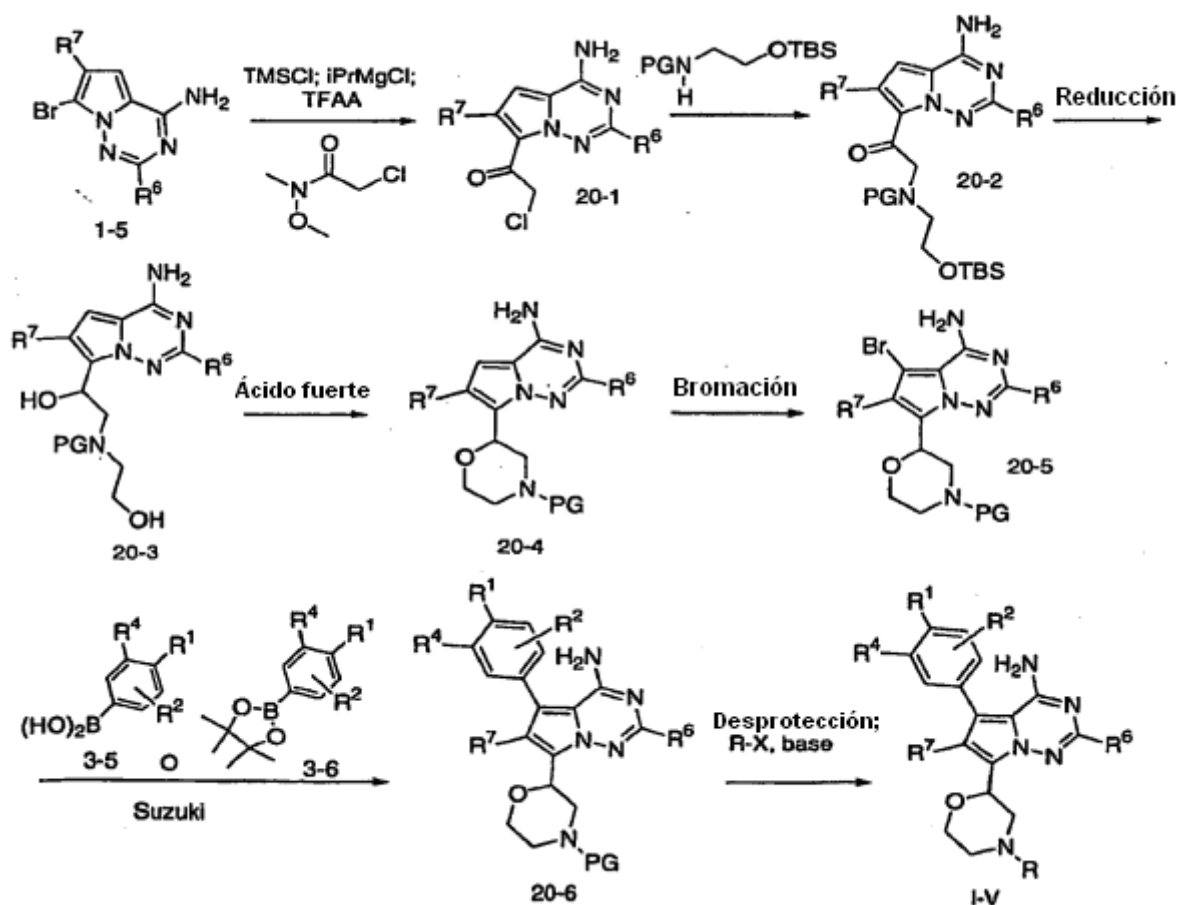
Los compuestos de fórmula I-T se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 18. El compuesto 1-5 se convierte en el compuesto 18-2 por tratamiento con un exceso de un reactivo organometálico tal como $i\text{PrMgCl}$ o similar en un disolvente tal como THF o similar seguido de la adición de los compuestos de fórmula 18-1. La conversión de un compuesto de fórmula 18-2 en los compuestos de fórmula I-T evoluciona como se ha descrito anteriormente para el Esquema 17.

Esquema 19



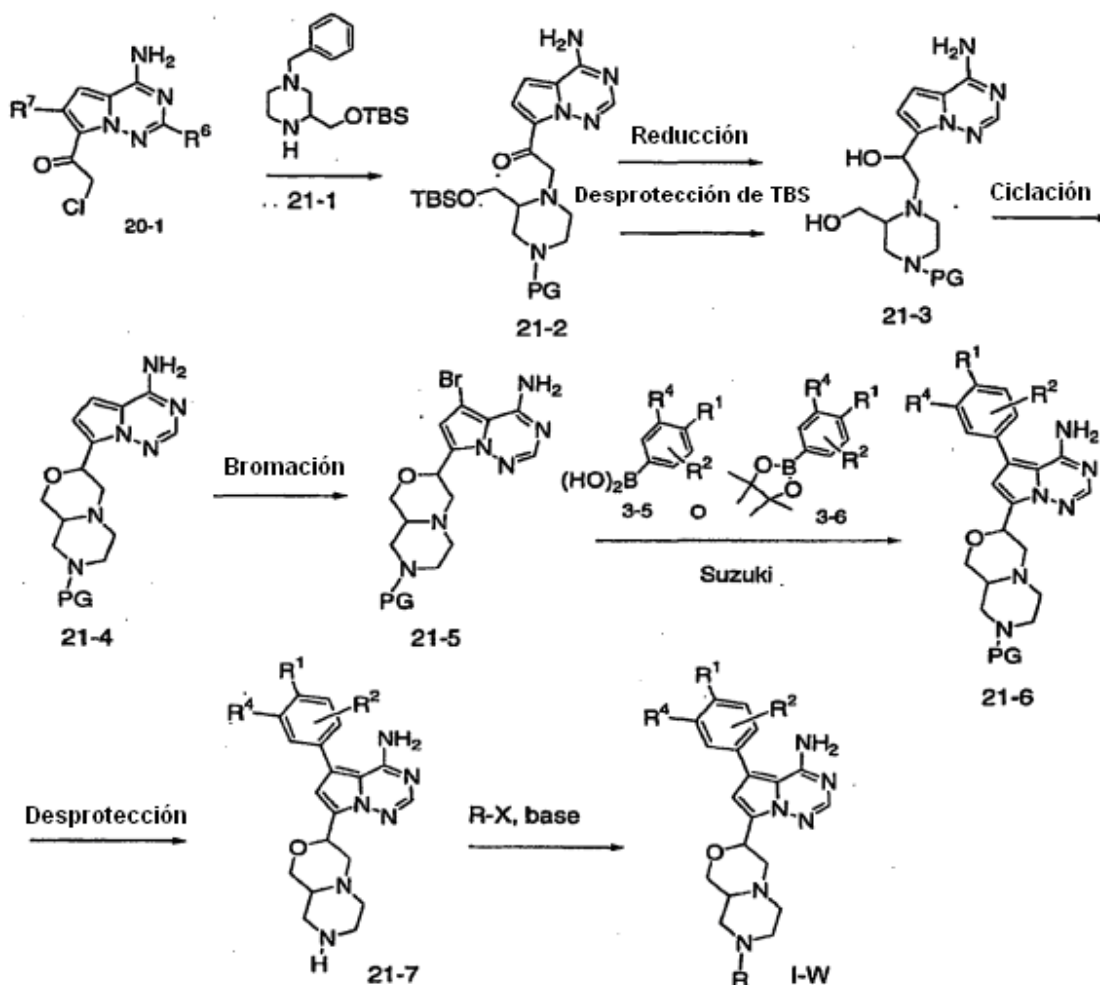
Los compuestos de fórmula I-U se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 19. El compuesto 1-5 se convierte en el compuesto 18-2 por tratamiento con un exceso de un reactivo organometálico tal como $iPrMgCl$ o similar en un disolvente tal como THF o similar seguido de la adición de los compuestos de fórmula 19-1. El tratamiento de los compuestos de fórmula 19-2 con tioacetamidas de estructura adecuada en un disolvente tal como etanol o similar proporciona los tiazoles de fórmula 19-3. El tratamiento de 19-3 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF, proporciona los compuestos de fórmula 19-4. El acoplamiento de Suzuki de 19-4 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 19-5. La retirada del grupo protector usando condiciones conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 19-6. La conversión de 19-6 en un compuesto de fórmula I-U (en la que X es un grupo saliente adecuado) se puede realizar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción de los compuestos de fórmula 19-6 con un agente de alquilación apropiado, tal como yodometano en presencia de una base tal como carbonato potásico o similar proporciona los compuestos de fórmula I-U en la que R es un grupo alquilo. Además, la reacción de los compuestos de fórmula 19-6 con un agente de sulfonación adecuado, tal como cloruro de metanosulfonilo o similar proporciona los compuestos de fórmula I-U en los que R es un grupo alquilsulfonilo. Además, la reacción de los compuestos de fórmula 19-6 con un ácido carboxílico funcionalizado apropiado, un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como BOP o similar, y una base adecuada tal como trietilamina o similar en un disolvente adecuado tal como DMF y similar proporciona los compuestos de fórmula I-U en los que R es una amida.

Esquema 20



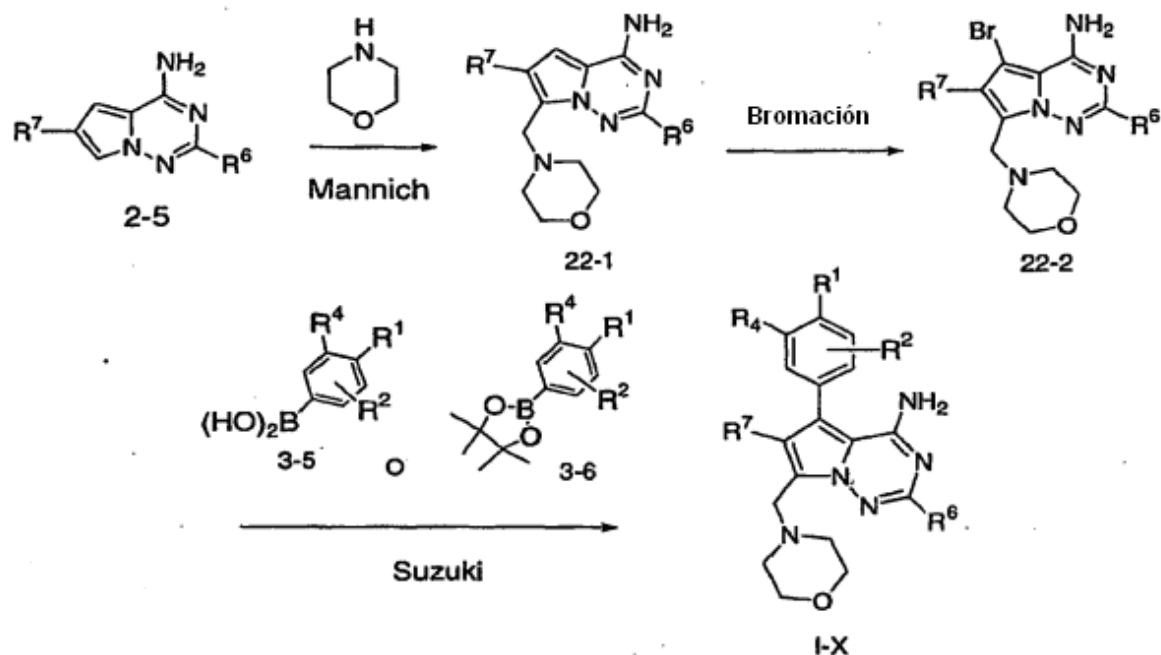
Los compuestos de Fórmula I-V se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 20. La metalación de los bromuros de fórmula 1-5 con un reactivo de Grignard tal como cloruro de isopropilmagnesio en presencia de TMS-Cl, seguido de tratamiento con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida proporciona los α -halocetonas de fórmula 20-1. El desplazamiento del cloruro con un nucleófilo de amina protegido adecuadamente en un disolvente tal como acetonitrilo proporciona las α -aminocetonas correspondientes de fórmula 20-2. La conversión de 20-2 en los dioles de fórmula 20-3 se puede realizar con un agente reductor, preferentemente DIBAL-H, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. El tratamiento de 20-3 con un ácido fuerte tal como ácido metanosulfónico proporciona los compuestos ciclados de fórmula 20-4. El tratamiento de 20-4 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF, proporciona 20-5. El acoplamiento de Suzuki de 20-5 con un ácido borónico tal como 3-5 o un boronato tal como 3-6 proporciona los compuestos de Fórmula 20-6. Los grupos protectores usados hasta este punto en las secuencias se pueden retirar después con diversos procedimientos con buenos precedentes (retirada de los carbamatos de BOC catalizada por ácido, por ejemplo), y las morfolinás resultantes de fórmula I-V (R = H) se pueden convertir en los compuestos por reacción con diversos electrófilos. Por ejemplo, con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada, o por la reacción de las aminas de fórmula (I-V) con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similares, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, una amina terciaria o similares, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros.

Esquema 21



Los compuestos de fórmula I-W se preparan de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 21. De este modo, el tratamiento del compuesto de fórmula 20-1 con una amina secundaria de fórmula 21-1 presentada en la literatura (J. Med Chem., 1993, 36, 2075) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico, y un catalizador adecuado tal como yoduro potásico en un disolvente tal como DMF o similar proporciona los compuestos con la Fórmula 21-2. El tratamiento de los compuestos de fórmula 21-2 con un agente reductor adecuado, preferiblemente DIBAL-H, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, da como resultado la reducción de la cetona y la desprotección posterior del alcohol primario, proporcionando los dioles de fórmula 21-3. La ciclación de 21-3 con un ácido adecuado, tal como ácido metanosulfónico o similar en un disolvente tal como diclorometano o similar proporciona la fórmula 21-4. La bromación de 21-4 con un reactivo de bromación adecuado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar proporciona 21-5. El acoplamiento de Suzuki de 21-5 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 21-6. La retirada del grupo protector usando condiciones conocidas en la técnica proporciona los compuestos de Fórmula 21-7. La conversión de 21-7 en los compuestos de fórmula I-W (en los que X es un grupo saliente adecuado) se puede realizar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción de los compuestos de la fórmula 21-7 con un agente de alquilación apropiado, tal como yodometano en presencia de una base tal como carbonato potásico o similar proporciona los compuestos de la fórmula I-W en los que R es un grupo alquilo. Además, la reacción de los compuestos de la fórmula 21-7 con un agente de sulfonación apropiado, tal como cloruro de metansulfonilo o similar

Esquema 22



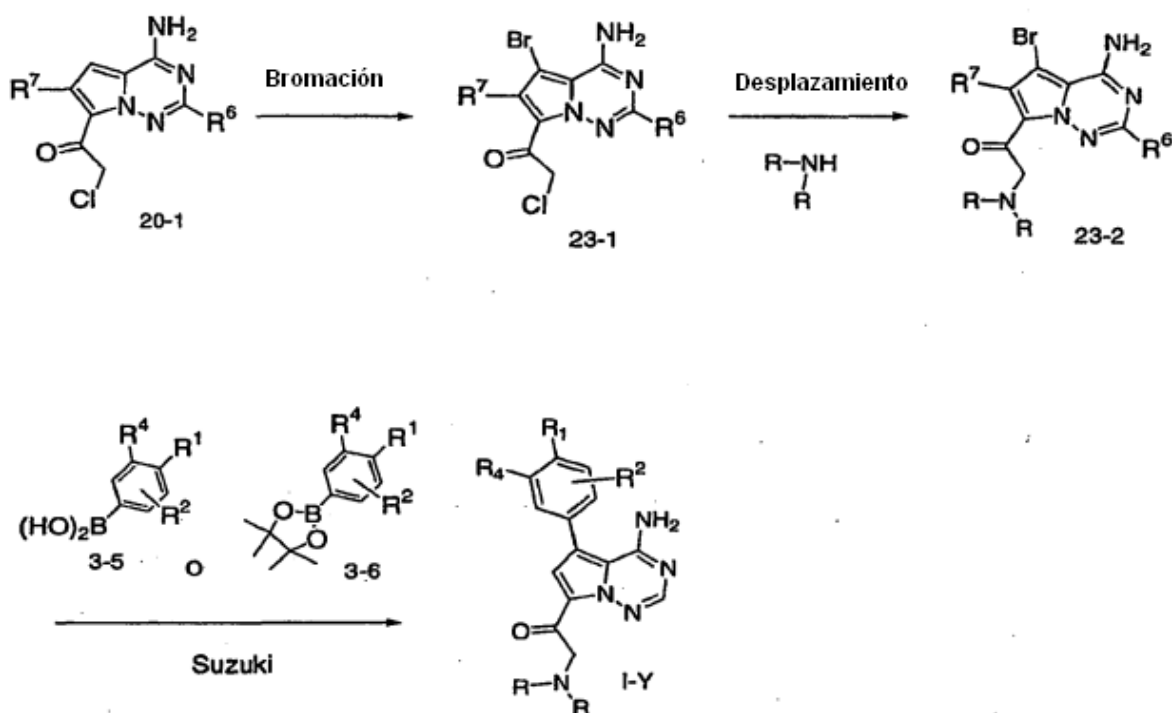
proporciona los compuestos de fórmula I-W en los que R es un grupo alquilsulfonilo. Además, la reacción de los compuestos de fórmula 21-7 con un ácido carboxílico funcionalizado apropiadamente, un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como BOP o similar, y una base adecuada tal como trietilamina o similar en un disolvente adecuado tal como DMF y similar produce los compuestos de la fórmula I-W en los que R es una amida.

5

Los compuestos de fórmula I-X se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 22. De este modo, un compuesto de Fórmula 2-5 se puede convertir en 22-1 por tratamiento con morfolina y formaldehído en presencia de un ácido, tal como ácido acético o similar. La bromación de 22-1 con un reactivo de bromación adecuado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar proporciona la fórmula 22-2. El acoplamiento de Suzuki de 22-2 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-X.

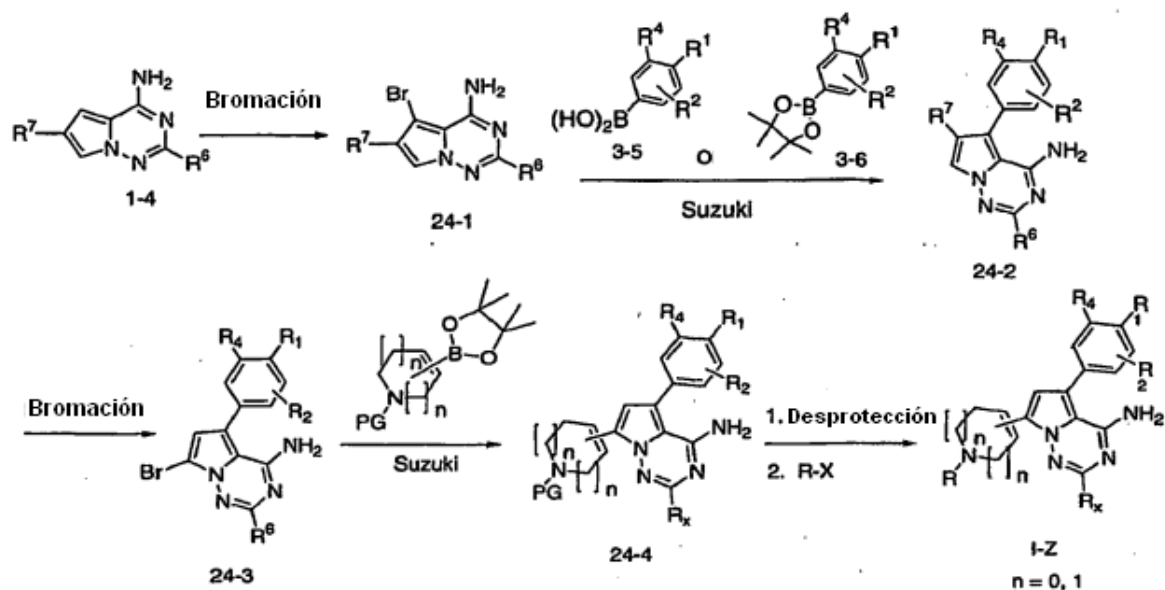
10

Esquema 23



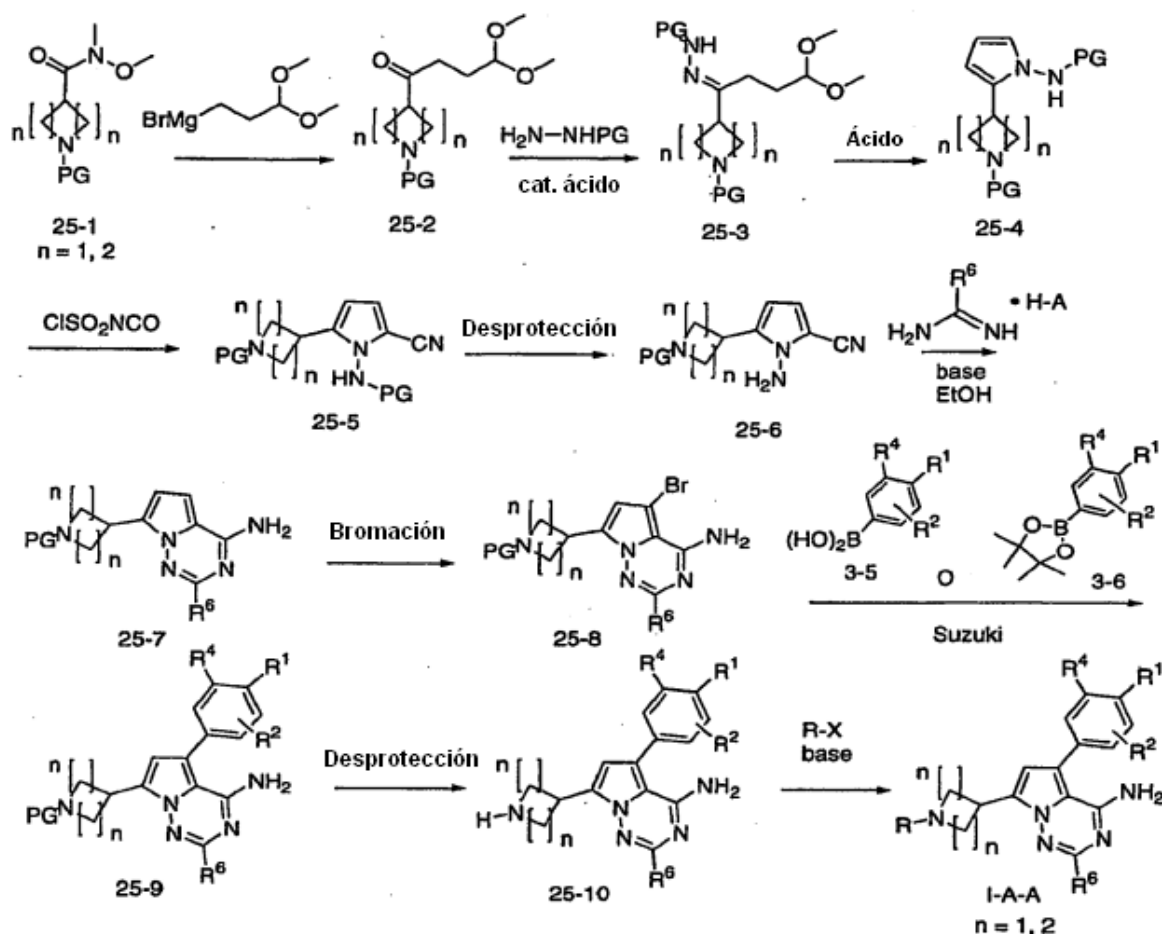
5 Los compuestos de Fórmula I-Y se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 23. De este modo, un compuesto de fórmula 20-1 se puede tratar con un reactivo de bromación adecuado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar para proporcionar 23-1. Los compuestos de fórmula 23-1 se pueden tratar con exceso de una amina apropiada, tal como morfolina o similar en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar para proporcionar 23-2. El acoplamiento de Suzuki de los compuestos de fórmula 23-2 con ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula I-Y.

Esquema 24



El Esquema 24 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula I-Z. El tratamiento de los compuestos de fórmula 1-4 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente adecuado tal como cloroformo proporcionará los compuestos de fórmula 24-1. El acoplamiento de Suzuki de 24-1 con un ácido borónico tal como 3-5 o un boronato tal como 3-6 proporciona los compuestos de fórmula 24-2. El tratamiento de 24-2 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente adecuado tal como DMF proporcionará 24-3. El acoplamiento de Suzuki de 24-3 con un éster de boronato adecuado preparado mediante procedimientos conocidos en la literatura (Eastwood, P. R., *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 3705) generará los compuestos de fórmula 24-4. Los grupos protectores usados en las secuencias hasta este punto se pueden retirar después con diversos procedimientos con buenos precedentes (retirada de los carbamatos de BOC catalizada por ácido, por ejemplo), y las aminas libres de fórmula I-Z se pueden convertir en los compuestos N-sustituídos de fórmula I-Z por reacción con un electrófilo adecuado (en la que X es un grupo saliente adecuado). Por ejemplo, con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada, o mediante la reacción con un

Esquema 25

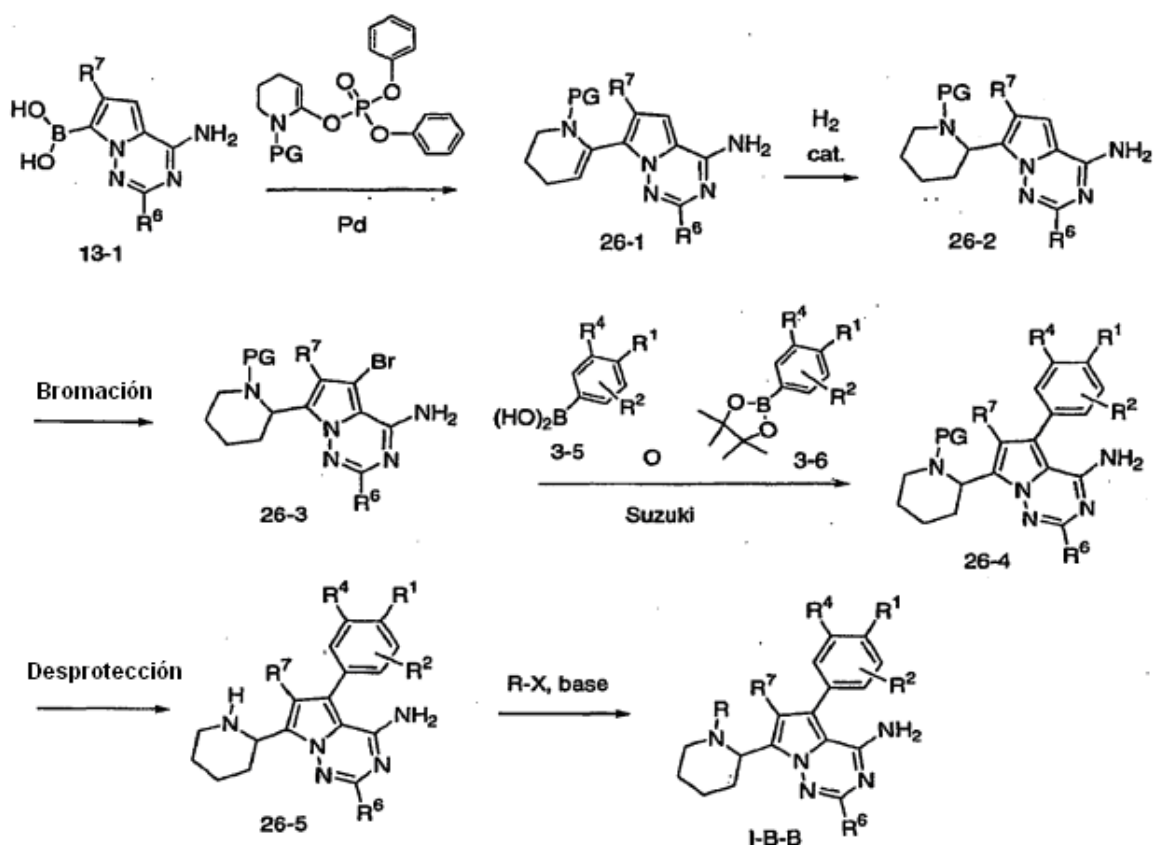


reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similar, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, un amina terciaria o similares, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros.

Los compuestos de fórmula I-A-A se preparan convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción mostradas en el Esquema 25. El tratamiento de los compuestos de fórmula 25-1 con un reactivo de Grignard en un disolvente tal como THF o similar puede proporcionar los compuestos de fórmula 25-2. El tratamiento de los compuestos de fórmula 25-2 con un derivado de hidrazina protegido adecuadamente (por ejemplo, un grupo protector bien conocido por los expertos en la materia) en presencia de un ácido tal como p-TsOH o similar en un disolvente tal como 1,4-dioxano o similar proporciona los compuestos de fórmula 25-3. La ciclación de los compuestos de fórmula 25-3 en presencia de ácido tal como ácido acético o similar proporciona los compuestos de fórmula 25-4. La cianación de los compuestos de fórmula 25-4 usando isocianato de clorosulfonilo en un disolvente tal como acetonitrilo o similar proporciona los compuestos de fórmula 25-5. La retirada del grupo protector usando condiciones bien conocidas en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 25-6. La reacción de los compuestos de fórmula 25-6 con un reactivo de formamidina en un disolvente tal como n-BuOH o similar proporciona

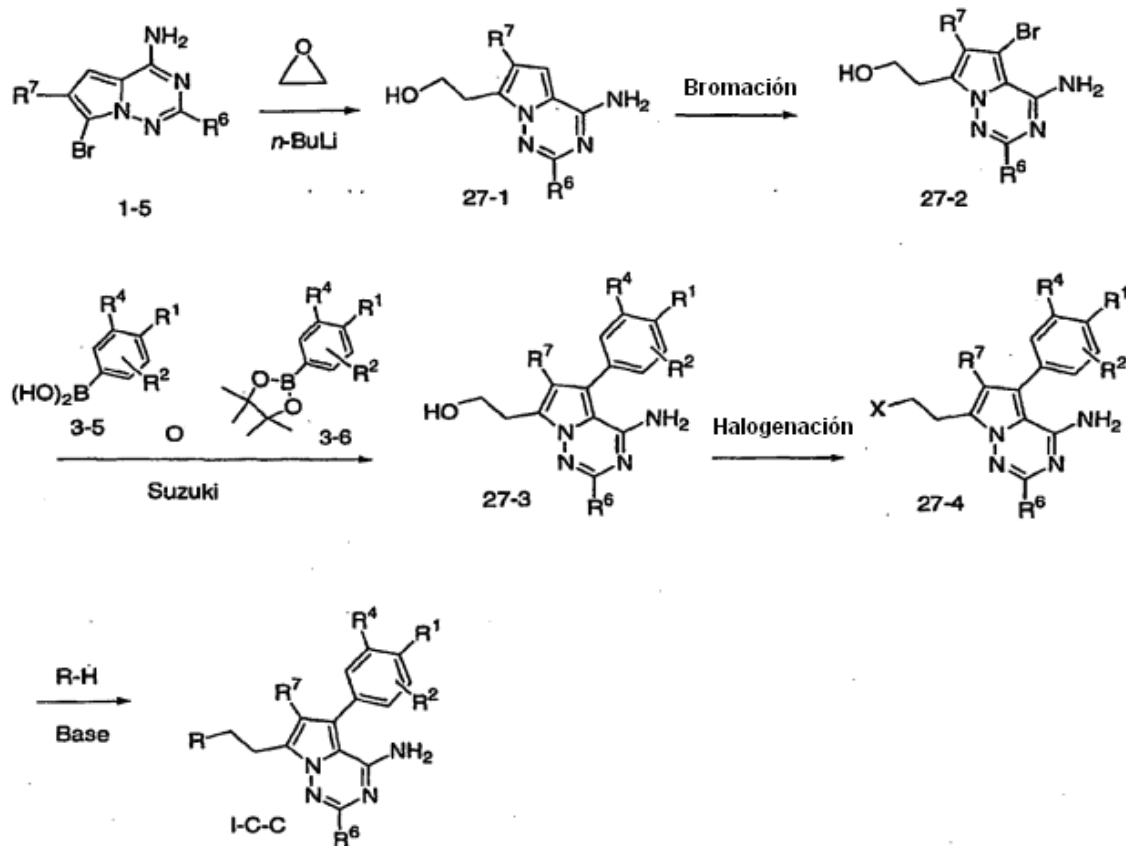
los compuestos de fórmula 25-7. La bromación de los compuestos de fórmula 25-7 con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como THF o DMF o similar proporciona los compuestos de fórmula 25-8. La reacción de Suzuki en condiciones bien conocidas en la técnica usando ácidos borónicos tales como 3-5 o boronatos tales como 3-6 proporciona los compuestos de fórmula 25-9. La retirada del grupo protector usando condiciones bien conocidas en la técnica (retirada de los carbamatos de BOC catalizada por ácido, por ejemplo) proporciona las aminas de fórmula 25-10. Las aminas libres de fórmula 25-10 se pueden convertir en los compuestos de fórmula I-A-A por reacción con diversos electrófilos. Por ejemplo, con un agente de alquilación apropiado en presencia de una base adecuada, o mediante la reacción con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similares, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato potásico, un amina terciaria o similares, en disolventes apropiados tales como THF, diclorometano, u otros.

Esquema 26



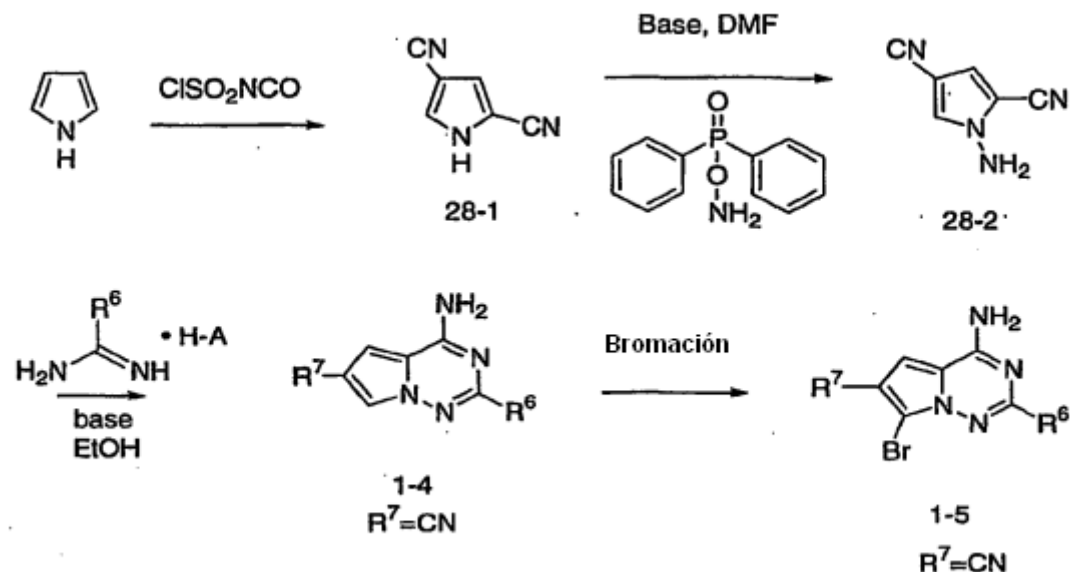
El Esquema 26 ilustra la preparación de los compuestos de Fórmula I-B-B. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de los ácidos borónicos de fórmula 13-1 con un vinilfosfato adecuado conocido en la literatura (método de Occhiato: J. Org. Chem., 2005, 70, 7324) proporciona los compuestos de fórmula 26-1. La reducción de 26-1 con hidrógeno y un catalizador adecuado tal como óxido de platino (IV) proporciona 26-2. El tratamiento de 26-2 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como DMF proporcionará los compuestos de fórmula 26-3. El acoplamiento de Suzuki de 26-3 con un ácido borónico tal como 3-5 o un boronato tal como 3-6 en condiciones conocidas por los expertos en la técnica proporciona los compuestos de fórmula 26-4. El grupo protector (PG) de 26-4 se puede retirar mediante procedimientos conocidos en la técnica para dar las aminas libres de fórmula 26-5. La conversión de 26-5 en los compuestos de fórmula I-B-B (en los que X es un grupo saliente adecuado) se puede realizar mediante procedimientos conocidos en la técnica, y se describe en el Esquema 25.

Esquema 27



El Esquema 27 ilustra la preparación de los compuestos de Fórmula (I-C-C). La metalación de los bromuros de fórmula 1-5 con una base adecuada tal como n-butillitio, seguido de tratamiento con óxido de etileno proporciona los alcoholes de fórmula 27-1. El tratamiento de 27-1 con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar en un disolvente tal como DMF proporciona los compuestos de fórmula 27-2. El acoplamiento de Suzuki de 27-2 con un ácido borónico tal como 3-5 o un boronato tal como 3-6 proporciona los compuestos de fórmula 27-3. La conversión del alcohol 27-3 en el halógeno correspondiente con un reactivo tal como bromo en presencia de trietilfosfina proporciona los compuestos de fórmula 27-4. La conversión de 27-4 en los compuestos de fórmula (I-C-C) se puede realizar por tratamiento con una amina sustituida apropiadamente en un disolvente adecuado tal como DMF y en presencia de una base tal como carbonato potásico.

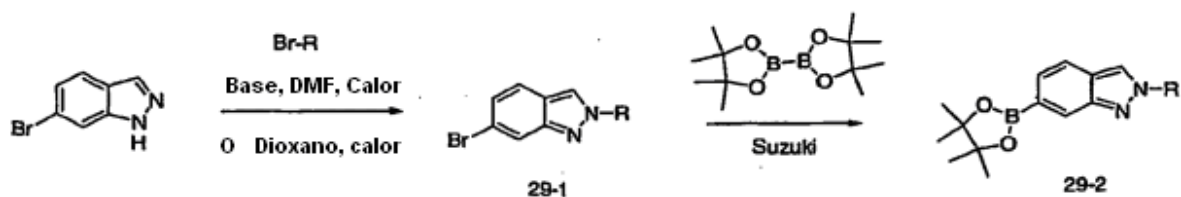
Esquema 28



5

El Esquema 28 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula 1-5. El tratamiento de pirrol disponible en el mercado con isocianato de clorosulfonilo y DMF en un disolvente adecuado tal como diclorometano produce el bis-cianopirrol de Fórmula 28-1. La conversión de 28-1 en 28-2 se puede realizar por tratamiento con una base, tal como hidruro sódico, y un reactivo de aminación, preferentemente O-difenilfosfinilhidroxilamina en un disolvente tal como DMF. La ciclación de 28-2 en los heterociclos de fórmula 1-4 evoluciona después del tratamiento con un derivado de formamidina apropiado (en el que R^6 se define como se ha hecho anteriormente) en presencia de una base tal como fosfato potásico. La conversión de 1-4 en los compuestos de fórmula 1-5 se puede realizar por tratamiento con un reactivo de bromación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina o similar en un disolvente tal como DMF.

Esquema 29

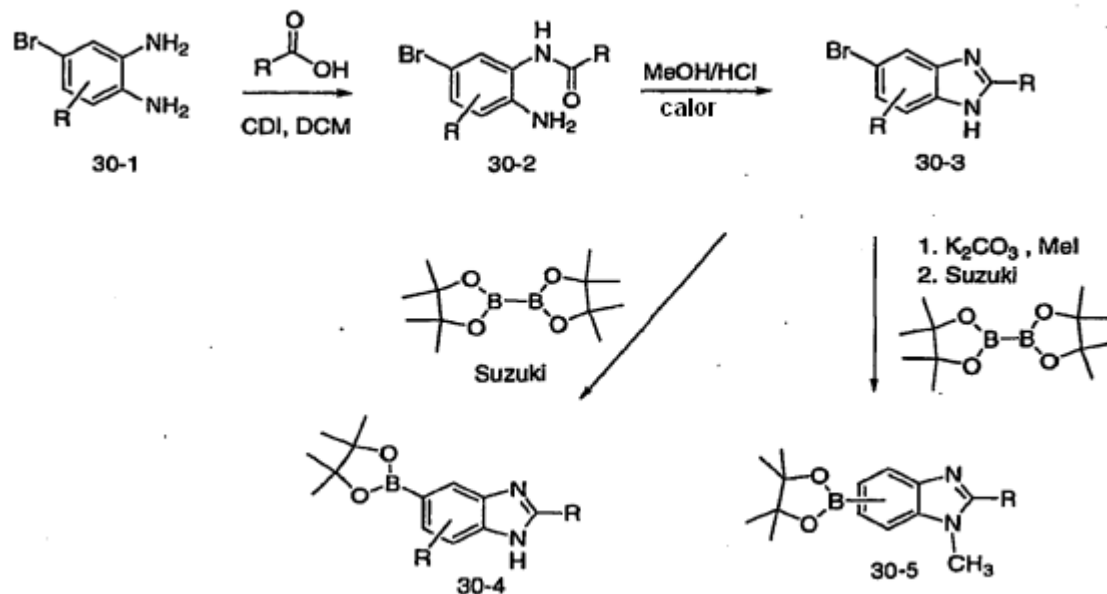


10

El Esquema 29 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula 29-2. El tratamiento de 6-bromoindazol con un bromuro 1° adecuado, preferentemente en ausencia de base y en un disolvente tal como dioxano proporciona los compuestos alquilados C-2 de fórmula 29-2. La conversión de 29-1 en los boronatos de fórmula 29-2 se puede realizar por tratamiento con bis(pinacolato)-diboro en presencia de catalizador de paladio, preferentemente cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), y con acetato potásico como una base.

15

Esquema 30



El Esquema 30 ilustra la preparación de los compuestos de benzoimidazol de fórmula 30-4 y de fórmula 30-5. El tratamiento de los compuestos de fórmula 30-1 con un ácido fenilacético apropiado y un reactivo de acoplamiento tal como carbonildiimidazol en un disolvente tal como diclorometano proporciona las amidas de fórmula 30-2. La ciclación de 30-2 para producir los benzimidazoles de fórmula 30-3 se puede realizar por tratamiento con un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como MeOH. La conversión de 30-3 en los boronatos de fórmula 30-4 se puede realizar por tratamiento con bis(pinacolato)-diboro en presencia de catalizador de paladio, preferentemente cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), y con acetato potásico como una base. Como alternativa, 30-3 se puede convertir en los compuestos N-metilados de fórmula 30-5 mediante un primer tratamiento con yodometano en presencia de una base, preferentemente carbonato potásico, seguido de la conversión en el boronato usando las mismas condiciones usadas durante 30-4, proporcionando los compuestos de fórmula 30-5 en forma de una mezcla de regioisómeros.

Los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacológicas y farmacocinéticas útiles. Por tanto pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de trastornos en seres humanos y animales, especialmente para el Cáncer.

La presente invención se refiere a un procedimiento para el uso de compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende la administración a un mamífero que necesite del mismo, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc., que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos proliferativos incluyen sin estar limitados a estos, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (HPB), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, pero no se limitan a estos, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a estos, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a estos, glioma de células madre cerebrales e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependinoma, así como tumores pineal y neuroectodérmico.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a estos, cáncer testicular y prostático. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a estos, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a estos, cánceres de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula, gástrico, pancreático; rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a estos, cánceres de vejiga, de pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral, y papilar renal humano.

5 Los cánceres de ojo incluyen, pero no se limitan a estos, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a estos, carcinoma hepatocelular (carcinomas celulares hepáticos con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma intrahepático del conducto biliar), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

10 Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a estos, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer celular de piel de Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a estos, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de cavidad oral y labios y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a estos, el linfoma relacionado con el SIDA, el linfoma no de Hodgkin, el linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

15 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a estos, el sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a estas, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de células pilosas.

20 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar con la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" como se encuentra en el presente documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, mejorar la afección, etc., de una enfermedad o trastorno, tales como un carcinoma.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención junto con una o más sustancias, sean excipientes o vehículos, farmacológicamente seguras. En otra realización más, la presente invención proporciona el uso de dicho compuesto y composición para el tratamiento de una enfermedad, así como un procedimiento de tratamiento de una enfermedad con la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o composición.

30 El principio activo puede actuar sistémicamente, localmente o de ambas maneras. Con este propósito se puede administrar de manera adecuada, tal como por ejemplo por administración vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica o en forma de un implante o endoprótesis. El principio activo se puede administrar en formas adecuadas para estos modos de administración.

35 Las formas adecuadas de administración vía oral son aquellas de acuerdo con la técnica anterior que funcionan por liberación del principio activo rápidamente o de una manera modificada o controlada y que contienen el principio activo en una forma cristalina, amorfa, o disuelta, por ejemplo en comprimidos (que pueden ser recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que se disuelven tras un retraso en el tiempo o recubrimientos insolubles que controlan la liberación del principio activo), comprimidos o láminas (oblas), que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, láminas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras o blandas de gelatina), grageas, granulados, polvos, emulsiones, suspensiones o soluciones. Un resumen de las formas de aplicación se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

40 La administración parenteral se puede llevar a cabo para evitarnos la etapa de absorción (por ejemplo, por administración por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intramedular o intralumbar) o incluyendo la absorción (por ejemplo, por administración intramuscular, subcutánea, intracutánea o intraperitoneal). Las formas de administración parenteral adecuadas son por ejemplo inyección e infusión de formulaciones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles. Tales composiciones farmacéuticas parenterales se describen en la Parte 8, Capítulo 84 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

50 Las formas de administración adecuadas para los otros modos de administración son por ejemplo dispositivos de inhalación (tales como por ejemplo inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones y pulverizadores; comprimidos y láminas/oblas para administración vía lingual, sublingual o bucal o cápsulas, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones o mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, lociones lechosas, polvos

de uso externo, implantes o endoprótesis.

Los principios activos se pueden convertir en las formas de administración mencionadas anteriormente de una manera conocida por los expertos y de acuerdo con la técnica anterior utilizando auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos últimos incluyen por ejemplo excipientes (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol, etc.), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos) emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitán, etc.), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros naturales y/o sintéticos (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, el ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como los óxidos de hierro) o agentes correctores del sabor y/o el olor.

5 En general se ha probado beneficioso administrar cantidades diarias de aproximadamente 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal, y preferentemente aproximadamente de 0,010 a 100 mg/kg de peso corporal con el fin de obtener resultados eficaces.

15 Sin embargo puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo del peso corporal, el modo de administración, la respuesta individual del paciente al principio activo, el tipo de preparación y el tiempo o intervalo de administración.

20 Si se utilizan como principios activos, los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan preferentemente en forma más o menos pura, es decir, más o menos libre de residuos del proceso de síntesis. El grado de pureza puede determinarse por procedimientos conocidos por químicos y farmacéuticos (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack-Publishing Group, Enolo). Preferentemente los compuestos tienen más de un 99% de pureza (p/p), se pueden emplear purezas blancas de más del 95%, 90% u 85% si es necesario.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos que se establezca en otro sitio, por peso (p/p); las partes son por peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y las concentraciones dadas para las soluciones líquido/líquido se basan en el volumen.

A. Ejemplos

25 Lista de abreviaturas y acrónimos

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
atm	atmósfera(s)
Biotage®	sistema cromatográfico de gel de sílice, Biotage Inc.
Isco®	sistema cromatográfico de gel de sílice, Isco Inc.
t-BOC	terc-butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
BSA	albúmina sérica bovina
n-BuLi	n-butil litio
calc.	calculado
Cbz	carbobenciloxi
CDI	carbonil diimidazol
Celite®	agente de filtración de tierra de diatomeas, Celite Corp.
conc.	concentrado
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
dppf	(difenilfosfino)ferroceno
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
DTT	ditiotreitól
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiamina tetraacético
EM-IE	espectrometría de masas de impacto de electrones
EN-EM	espectrometría de masas por electronebulización
EtN(iPr) ₂	N,N-diisopropiletilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol

Et ₂ O	éter dietílico
CG/EM	cromatografía de gases/espectrometría de masas
GHLF	fluorescencia de capa dura sobre gel de sílice G (placas de TLC)
GST	glutación-S-transferasa
h	horas
RMN	resonancia magnética nuclear de protones ¹ H
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	alcohol isopropílico
J	constante de acoplamiento (espectroscopia de RMN)
CL	cromatografía líquida
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
m	multiplete
M	molar
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Me ₄ Si	tetrametilsilano
min	minuto, minutos
MPLC	cromatografía líquida de presión media.
EM	espectro de masas, espectrometría de masas
m/z	relación masa-carga
NBS	N-bromosuccinimida
N	normal
NMP	N-metilpirrolidina
OAc	acetato
OMe	metoxi, metóxido
Fr	factor de retención (TLC)
FR	matraz de fondo redondo
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TR	tiempo de retención (HPLC)
ta	temperatura ambiente
s	singlete
SPA	ensayo de proximidad por escintilación
t	triplete
TBDMS	t-butildimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografía de capa fina
UV	ultravioleta
v/v	volumen por volumen
p/v	peso por volumen
p/p	peso por peso

Información general

Espectros de masas

5 Se obtuvieron espectros de masas por impacto de electrones (EM-IE) con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5973 equipado con un cromatógrafo de gas Hewlett Packard 6890 con una columna J & W HP-5 (revestimiento de 0,25 µm; 30 m x 0,32 mm, Agilent Technologies, Palo Alto, CA, Estados Unidos). La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se exploraron de 50-550 amu a 0,34 s por exploración.

10 Los espectros de masas por electronebulización HPLC (HPLC EN-EM) se obtuvieron usando un Hewlett-Packard 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, Estados Unidos) equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado en 254 nm, una columna Sunfire C-18 (2,1 x 30 mm, 3,5 micrómetros, Waters Corp., Milford, MA, Estados Unidos), un automuestreador Gilson (Gilson Inc., Middleton, WI, Estados Unidos) y un espectrómetro de masas purgador de iones Finnigan LCQ con ionización por electronebulización (ThermoFinnigan Corp., San Jose, CA, Estados Unidos). Los espectros se exploraron de 120-1200 amu usando un tiempo de iones variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02% y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se usó un gradiente de elución al 10% de B al 95% durante 3,5 minutos a un caudal de 1,0 ml/min con un mantenimiento inicial de 0,5 minutos y un mantenimiento final al 95% de B de 0,5 minutos. El tiempo de realización total fue de 6,5 minutos.

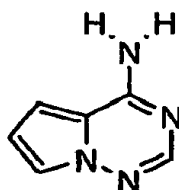
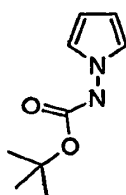
Espectros de RMN

5 La espectroscopia RMN uni-dimensional de rutina se realizó en espectrómetros de 300 MHz o 400 MHz Varian Mercury-plus (Varian Inc., Palo Alto, CA, Estados Unidos). Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos en Cambridge Isotope Labs (Cambridge MA, Estados Unidos), y se transfirieron a tubos de RMN de 5 mm de DI Wilmad (Wilmad Glassworks, Inc., Buena, NJ, Estados Unidos). Los espectros se adquirieron a 293 °K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala ppm y se tomaron como referencia para las señales de disolventes apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-d₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂, y 7,26 ppm para CDCl₃ para espectros ¹H; y 39,5 ppm para DMSO-d₆, 1,3 ppm para CD₃CN, 49,0 ppm para CD₃OD, 53,8 ppm para CD₂Cl₂ y 77,0 ppm para CDCl₃ para espectros ¹³C.

10 Procedimiento de flujo-RMN

Se pipetearon 150-200 ul de una solución 10 mM del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) usando un Tecan en una placa de microtitulación de pocillo profundo de 96 pocillos. La placa se puso en un Genevac Speedvac para evaporar los compuestos a sequedad. A cada pocillo se le añadió sulfóxido de dimetilo-d₆ (DMSO-d₆, 500 μl) que contenía el compuesto seco. Los compuestos se disuelven mediante aspiración repetitiva con un multipipeteador.

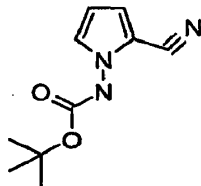
15 Todos los espectros de RMN se adquirieron usando el espectrómetro Bruker DPX400 funcionando a 400,23 MHz para ¹H y a 100,63 MHz para ¹³C. El espectrómetro se equipó con un sistema de gestión de líquidos Gilson 215 y un accesorio Valvamate. La sonda de RMN era una sonda de flujo de celda dual de ¹H, ¹³C de 4 mm con capacidades de gradiente Z. Los espectros de protones se adquirieron usando una secuencia de pulso de doble presaturación que incluían desacoplamiento de carbono. El sistema de gestión de líquidos Gilson 215 se ajustó para inyectar 350
20 ul de cada pocillo. Entre las inyecciones de las muestras, la sonda de flujo de RMN se lavó con 250 ul de DMSO-d₆. Los datos se procesaron utilizando el RMN Manager (Advanced Chemical Development, Inc (ACD)) v. 8.0. En algunos casos las señales usando este procedimiento son más débiles en intensidad, anchura, o están ausentes debido a la eliminación del disolvente.

Preparación de intermedios claves25 Intermedio A: Preparación de Pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilaminaEtapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido pirrol-1-il-carbámico

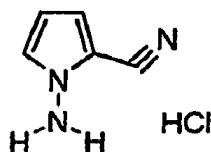
30 Un matraz (equipado con un purgador Dean-Stark) que contenía una solución agitada de carbazato de terc-butilo (100, 0,757 mol), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (108 g, 0,832 mol) y HCl 2 N (10 ml) en 1,4-dioxano (700 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C. Según la reacción progresó durante varias horas, la solución cambió de un color amarillo pálido a naranja y comenzó a calentarse a reflujo. La reacción se controló por la cantidad de destilado recogido en el purgador D/S (principalmente CH₃OH, 2 moles/1 mol de reactivo). Según la recolección de metanol alcanzó la cantidad teórica (50 ml) una muestra se analizó por TLC (gel de sílice, GHLF, 1:3 de EtOAc/hexano, tinción de ninhidrina) para confirmar la finalización de la reacción. El calentamiento se detuvo y la
35 reacción se dejó enfriar un poco antes de añadir una solución saturada de bicarbonato sódico (-25 ml) para neutralizar el ácido clorhídrico. La mezcla inactivada se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró al vacío, dando un residuo semi-sólido de color naranja. El residuo se suspendió en éter dietílico (volumen mínimo) y los sólidos casi incoloros se recogieron por filtración por succión, se lavaron con hexano y se secaron al
40 aire, proporcionando 60,2 g (40%) de producto. Se aisló un segundo extracto (sólidos de color amarillo-castaño) de las aguas madre: 29,0 g, (19%). Pudo recuperarse material adicional que estaba presente en las aguas madre por cromatografía sobre gel de sílice para aumentar el rendimiento.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 10,23 (s a, 1H), 6,66 (t, 2H, J = 2,2 Hz), 5,94 (t, 2H, J = 2,2), 1,42 (s, 9H); EM: CG/EM (+ien): m/z = 182,9 [MH]⁺

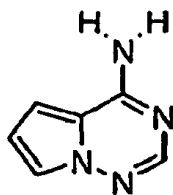
45

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-Ciano-pirrol-1-il)-carbámico

Un MFR de 3 bocas de 2 l se equipó con una barra de agitación, una entrada de N₂, un tapón de goma, un termómetro de baja temp. y un baño de refrigeración de hielo/acetona. Al reactor se le añadió éster terc-butílico del ácido pirrol-1-il-carbámico (99,0 g, 0,543 mol), se disolvió con acetonitrilo anhidro (700 ml) y la solución agitada se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (49,7 ml, 0,57 mol) mediante una jeringa (manteniendo una temperatura interna por debajo de 5 °C); después de - 20 minutos se observó una suspensión. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (anhidra, 100 ml) mediante un embudo de adición (manteniendo la temp. interna por debajo de 5 °C) y la mezcla de reacción se convirtió en una solución. La agitación a 0 °C continuó durante 45 minutos, después la reacción se dejó calentar a TA; el control por TLC (gel de sílice, 1:3 de acetato de etilo/hexano, UV, tinción de ninhidrina) de una muestra inactivada indicó que la reacción había progresado hasta su finalización. La mezcla se vertió en hielo (-2 l) y se agitó con la adición de EtOAc (2 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La solución secada se filtró a través de una capa de 30/40 Magnesol y el filtrado se concentró a sequedad al vacío, después el residuo se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se sometió a cromatografía sobre un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano, acetato de etilo al 0-50%. Las fracciones limpias que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 69,8 g (62%). Una pequeña cantidad de fracción impura proporcionó material adicional, 16,8 g (15%), conduciendo a una recuperación total de 86,6 g, (77%). RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,01 (dd, 1H, *J* = 3,0, 1,6 Hz), 6,82 (dd, 1H, *J* = 4,4, 1,7 Hz), 6,19 (dd, 1H, *J* = 4,2, 2,9 Hz), 4,88 (s, 1H, H₂O+NH-), 1,50 (s a, 9H, HN-BOC); EM: CL/EM (+ien), *m/z* = 207,9 [M+H]

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 1-amino-1H-pirrol-2-carbonitrilo

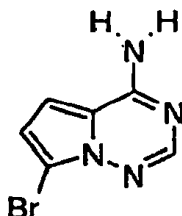
Un matraz de FR de 3 bocas de 3 l se equipó con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termopar/termocontrolador JKEM, un embudo de adición y un baño de refrigeración de hielo-agua. Se añadió éster terc-butílico del ácido (2-ciano-pirrol-1-il)-carbámico (85 g, 0,41 mol), se disolvió con 1,4-dioxano (400 ml), después la solución agitada de color naranja se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl/dioxano (4 N, 820 ml, 8 equiv.) del embudo de adición, manteniendo una temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de -30 minutos, la solución se volvió turbia y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 5 horas; la reacción se controló para observar su finalización por TLC (gel de sílice, GHLF, 1:3 de EtOAc/hexano, UV; Nota: la base libre puede observarse como un punto con un alto Fr y puede malinterpretarse como una reacción incompleta). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (2 l) y los sólidos precipitados se recogieron por filtración por succión y se lavaron con éter (1 l). El secado (estufa de vacío a 50 °C) proporcionó el producto deseado en forma de 50,5 g (85%) de un sólido de color castaño. RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,05 (dd, 1H, *J* = 2,8, 1,9 Hz), 6,75 (dd, 1H, *J* = 1,8, 4,2 Hz), 6,13 (dd, 1H, *J* = 2,8, 4,4 Hz), 5,08 (s, 3H, NH₃⁺); EM: CG/EM, *m/z* = 108,2 [M+H].

Etapa 4: Preparación del compuesto del título

A una suspensión agitada de clorhidrato de 1-amino-1H-pirrol-2-carbonitrilo (50 g, 0,35 mol) en etanol absoluto (800 ml) se le añadieron acetato de formamida (181,3 g, 1,74 mol) y fosfato potásico (370 g, 1,74 mol). La suspensión se calentó durante 18 horas a 78 °C (en una atmósfera de N₂), después se enfrió, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se mezcló con hielo-agua (2 l) y los sólidos de color grisáceo-pardo oscuro se recogieron por filtración por succión. La torta de filtro se lavó con agua, se secó por aspiración y los sólidos se disolvieron (en el embudo) con acetato de etilo caliente y se filtraron en un recipiente de recolección. La solución de

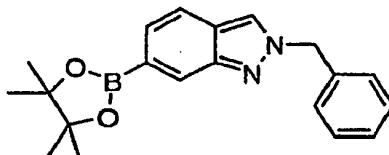
color oscuro se filtró a través de un lecho largo de 30/40 Magnesol y el filtrado de color amarillo pálido se concentró a sequedad al vacío, proporcionando un sólido teñido de amarillo (20,6 g, rendimiento del 44,1%). El lecho se lavó con acetato de etilo/etanol y los lavados se concentraron al vacío, proporcionando más cantidad de material, 10,7 g (23%). La extracción del filtrado de tratamiento acuoso con acetato de etilo seguido secado, filtración con Magnesol y concentración dio 6,3 g más (14%) de producto limpio, conduciendo a una recuperación total de 37,6 g (81%). RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,72 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 2,5, 1,6 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 4,5, 1,6 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 4,5, 2,7 Hz) CL/EM (+ien): m/z = 135,1 [M+H].

Intermedio B: Preparación de 7-Bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

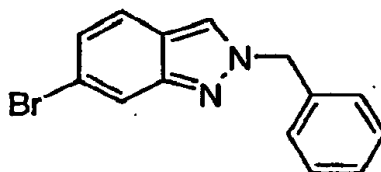


Una solución agitada que contenía el Intermedio A (21,0 g, 0,157 mol) en DMF anhidra (200 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (22,4 g, 0,078 mol) durante -45 minutos. La reacción se agitó durante 45 minutos más y se controló para comprobar su finalización por TLC (gel de sílice, GHLF, CH₃OH al 5%/CH₂Cl₂). Se añadió una solución saturada de Na₂SO₃ (300 ml), la suspensión resultante se agitó y los sólidos se recogieron por filtración por succión. La torta de filtro se lavó con agua, se secó por succión y después se repartió entre acetato de etilo (1 l) y una solución al 5% de carbonato sódico (1 l). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con una solución de carbonato sódico recién preparada y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado del tratamiento también se extrajo y se combinó con el lote principal, después se filtró a través de una capa de Magnesol y se concentró al vacío, proporcionando mono-bromuro en bruto, KRAM 206-3-1, 29,9 g, rendimiento del 90%. La trituración de una cantidad de 21,5 g del producto en bruto en acetato de etilo caliente (300 ml, 70 °C) proporcionó sólidos incoloros (12,3 g) que contenían únicamente -2% del subproducto di-bromado. RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 4,89 (s, 3H, -NH₂ + H₂O); EM: CL/EM (+ien), m/z = 213,1 [M+H].

Intermedio C: 2-Bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol

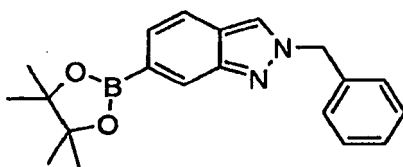


Etapa 1: Preparación de 2-Bencil-6-bromo-2H-indazol



Se suspendió 6-bromoindazol (14,42 g, 73,2 mmol) en 50 ml de dioxano, la mezcla se trató con bromuro de bencilo (10,5 ml, 88,8 mmol) y después se calentó en un baño de aceite a 120 °C con agitación mecánica durante una noche. La suspensión espesa resultante se dejó enfriar a 80 °C (temp. de baño) y se añadieron 200 ml de EtOAc. La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos y el sólido de color naranja-pardo precipitado se recogió por filtración, se lavó bien con EtOAc y se secó al aire. El sólido de color pardo resultante se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) y EtOAc (300 ml) con agitación hasta que todo el material sólido se disolvió. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido de color pardo. La recristalización del sólido en 200 ml de 2:1 de EtOH:agua dio 12,78 g (61%) del producto deseado en forma de agujas de color castaño. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48-7,28 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 5,62 (s, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 287,3, 289,0, TR = 3,53 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título



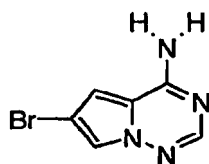
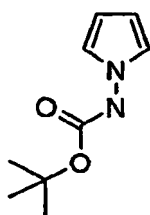
Se disolvieron 2-bencil-6-bromo-2H-indazol (12,60 g, 43,9 mmol), bis(pinacolato)-diboro (12,26 g, 48,3 mmol) y K-OAc (12,92 g, 131,6 mmol) en dioxano y se desgasificaron usando una purga de vacío/llenado de N₂. Se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH₂Cl₂ (0,96 g, 1,3 mmol) y se realizó un vacío final/purga con N₂. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2,5 horas (el análisis por TLC indicó el consumo completo del MP) y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 200 ml de EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite® sobre SiO₂ (1" x 4", humedecido previamente con EtOAc). El lecho se lavó con 400 ml de EtOAc y el filtrado se concentró, dando un aceite de color oscuro. El aceite se disolvió en -75 ml de EtOAc y se añadieron gota a gota -250 ml de hexanos durante ~1,5 horas con agitación. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de Celite®. El lecho se lavó con EtOAc al 25%/hexanos y se concentró. El aceite se repartió entre 250 ml de EtOAc y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 150 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con 100 ml de NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera y después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido oleoso de color pardo. El producto en bruto se suspendió en 50 ml de EtOAc y se calentó hasta que el sólido se disolvió. Se añadieron 50 ml de hexanos con agitación vorticial y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se puso en un congelador durante 3 días. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 1:1 de EtOAc/Hexanos frío y se secó en una estufa de vacío a 40 °C, dando 9,78 g de un sólido de color pardo claro. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por Isco® (Redisep 120, EtOAc al 15%-70%/hexanos), dando 3,49 g más. Rendimiento total = 90%. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,22 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 1,30 (s, 12H); CL-EM [M+H]⁺ = 335,2, TR = 3,77 min.

Intermedios D - F:

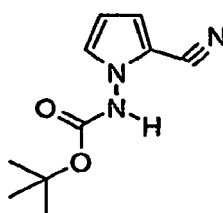
Usando el procedimiento que se ha descrito para el Intermedio C y usando el bromuro de bencilo apropiado se prepararon los Intermedios D - F.

Intermedio y nombre	Estructura	RMN ¹ H	CL/EM o TLC
Intermedio D: 2-(3-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,51 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,42-7,33 (m, 1 H), 7,17,26 (d, 1 H), 7,17-7,08 (m, 3 H), 5,69 (s, 2 H), 1,29 (s, 12 H)	EN-EM <i>m/z</i> 353,22 [M+H] ⁺ , TR de HPLC (min) 3,63
Intermedio E: 2-(3-metilbencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (d, 1 H), 7,95-7,93 (m, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,28-7,18 (m, 2 H), 7,13-7,06 (m, 3 H), 5,61 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,29 (s, 12 H)	EN-EM <i>m/z</i> 349,19 [M+H] ⁺ , TR de HPLC (min) 3,83
Intermedio F: 2-(3-clorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,36 a 7,34 (m, 3H), 7,26 a 7,23 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 1,30 (s, 12H);	TLC (EtOAc al 15%/Hex), Fr = 0,20

25

Intermedio G: Preparación de 6-Bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido pirrol-1-il-carbámico

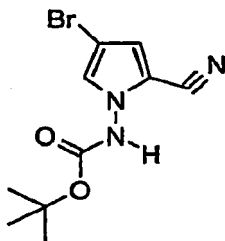
- 5 Un matraz (equipado con un purgador Dean-Stark) que contenía una solución agitada de carbazato de terc-butilo (100, 0,757 mol), 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (108 g, 0,832 mol) y HCl 2 N (10 ml) en 1,4-dioxano (700 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C. Según la reacción progresó durante varias horas, la solución cambió de un color amarillo pálido a un color naranja y comenzó a calentarse a reflujo. La reacción se controló por la cantidad de destilado recogido en el purgador Dean-Stark (principalmente CH₃OH, 2 moles /1 mol de reactivo).
- 10 Según la recolección de metanol alcanzó la cantidad teórica (50 ml), una muestra se analizó por TLC (gel de sílice, 1:3 de EtOAc/hexano, tinción de ninhidrina) para confirmar la finalización de la reacción. El calentamiento se detuvo y la reacción se dejó enfriar un poco antes de añadir una solución ac. saturada de bicarbonato sódico (-25 ml) para neutralizar el ácido clorhídrico. La mezcla inactivada se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró al vacío, dando un residuo semi-sólido de color naranja. El residuo se suspendió en éter dietílico (volumen mínimo) y los sólidos casi incoloros se recogieron por filtración por succión, se lavaron con hexano y se secaron al aire, proporcionando 60,2 g (40%) de producto. Se aisló un segundo extracto (sólidos de color amarillo-castaño) de las aguas madre: 29,0 g (19%). RMN ¹H (CD₃OD): δ 10,23 (s a, 1H), 6,66 (t, 2H, J = 2,2 Hz), 5,94 (t, 2H, J = 2,2), 1,42 (s, 9H); EM: CG/EM (+ien): m/z = 182,9 [MH]⁺

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-ciano-pirrol-1-il)-carbámico

- 20 Un matraz de 3 bocas de 2 l se equipó con una barra de agitación, una entrada de N₂ un tapón de goma, un termómetro y un baño de refrigeración de hielo/acetona. Al reactor se le añadió éster terc-butílico del ácido pirrol-1-il-carbámico (99,0 g, 0,543 mol), se disolvió con acetonitrilo anhidro (700 ml) y la solución agitada se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (49,7 ml, 0,57 mol) mediante una jeringa (manteniendo una temperatura interna por debajo de 5 °C). Después de -20 minutos se observó una suspensión. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (anhidra, 100 ml) mediante un embudo de adición (manteniendo temperatura interna por debajo de 5 °C) y la mezcla de reacción se convirtió en una solución. La agitación a 0 °C continuó durante 45 minutos, y después la reacción se dejó calentar a ta. El control por TLC (gel de sílice, 1:3 de acetato de etilo/hexano, UV, tinción de ninhidrina) de una muestra inactivada indicó que la reacción había progresado hasta su finalización. La mezcla se vertió en hielo (-2 l) y se agitó con la adición de EtOAc (2 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La solución secada se filtró a través de una capa de 30/40 Magnesol, el filtrado se concentró a sequedad al vacío, después el residuo se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se sometió a cromatografía sobre un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano, acetato de etilo al 0-50%. Las fracciones limpias que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 69,8 g (62%). Una pequeña cantidad de fracción impura proporcionó material adicional, 16,8 g (15%), conduciendo a

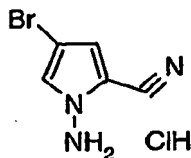
una recuperación total de 86,6 g, (77%). RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,01 (dd, 1H, J = 3,0, 1,6 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 4,4, 1,7 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 4,2, 2,9 Hz), 4,88 (s, 1H), 1,50 (s a, 9H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 207,9 [M+H].

Etapa 3: Preparación de (4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il)carbamato de terc-butilo



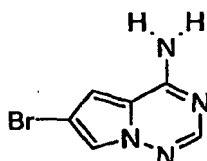
- 5 Un matraz de FR de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termopar y un termocontrolador, y refrigeración en hielo seco-acetonitrilo. Se añadió éster terc-butílico del ácido 2-ciano-pirrol-1-il-carbámico (20 g, 96,5 mmol), se disolvió en 350 ml de acetonitrilo y se enfrió por debajo de -30 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (13,79 g, 48,26 mmol) en forma de un sólido, y la reacción se dejó calentar a ta durante 2 h. El análisis por RP-HPLC a las 2 h indicó que quedaba aproximadamente el 10% del material de partida.
- 10 La reacción se enfrió de nuevo hasta por debajo de -30 °C y se trató con más cantidad de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,3 g, 4,8 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con 500 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con carbonato sódico ac. 1 N, agua y salmuera y después se secó con sulfato sódico. La filtración de la fase orgánica a través de gel de sílice eliminó bastante de las impurezas de color. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó un aceite rojizo, que
- 15 proporcionó cristales de color naranja-pardo del producto deseado después de la siembra (27,16 g, 98%). RMN ¹H (DMSO): δ 10,95 (s a, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2 Hz), 1,44 (s, 9H, J = 4,4, 1,7 Hz). EM: CL/EM (+ien), m/z = [M+H].

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 1-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carbonitrilo



- 20 Un matraz de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termopar y un termocontrolador, un baño de refrigeración y un embudo de adición. Se añadió (4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il)carbamato de terc-butilo (19 g, 66 mmol) y se disolvió con 1,4-dioxano (50 ml), después la solución agitada de color naranja se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl/dioxano (4 N, 100 ml, 8 equiv.) del embudo de adición, manteniendo una temperatura interna de aproximadamente 25 °C. Después de 2 horas, la solución se volvió turbia y
- 25 la agitación a temperatura ambiente continuó durante 7 horas. La reacción se controló para observar su finalización por TLC (gel de sílice, 1:3 de EtOAc/hexano, UV; Nota: la base libre puede observarse como un punto con un alto Fr y puede malinterpretarse como una reacción incompleta). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (150 ml) y los sólidos precipitados se recogieron por filtración por succión y se lavaron con éter (200 ml). El secado (horno de vacío a 50 °C) proporcionó el producto deseado en forma de 10,9 g (93%) de un sólido de color blanco. RMN ¹H
- 30 (DMSO): δ 7,24 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,2 (s a, 3H, J = 2,8, 4,4 Hz); EM: CG/EM, m/z = [M+H].

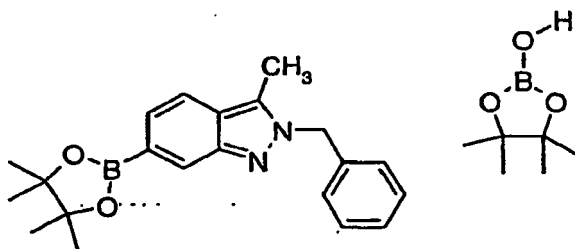
Etapa 4: Preparación del compuesto del título



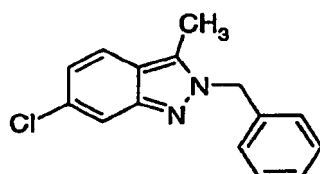
- 35 A una suspensión agitada de clorhidrato de 1-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carbonitrilo (17 g, 61,1 mmol) en etanol absoluto (350 ml) se le añadieron acetato de formamidina (31,8 g, 305 mmol) y fosfato potásico (64,9 g, 305 mol). La suspensión se calentó durante 18 horas a 78 °C (en una atmósfera de N₂), después se enfrió, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se mezcló con hielo-agua (2 l) y los sólidos de color grisáceo-pardo oscuro se

recogieron por filtración por succión. Los sólidos se recogieron en MeOH a reflujo y se trataron con carbono decolorante, después se filtraron a través de Celite® y se concentraron a sequedad al vacío. Los sólidos se recogieron en THF:DCE (1:3) y se filtraron a través de una capa de sílice. La retirada del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillento-pardo. Este material se recrystalizó en THF:hexanos, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (9,86 g, 75%). RMN ¹H (DMSO): δ 7,85 (s a, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 2 Hz) CL/EM (+ien): m/z = [M+H].

Intermedio H: Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ol- 2-bencil-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1:1)

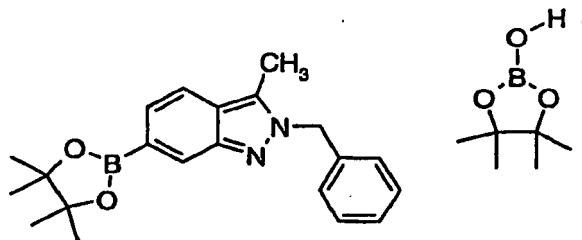


10 Etapa 1: Preparación de 2-bencil-6-cloro-3-metil-2H-indazol



Una solución de 1-(4-cloro-2-nitrofenil)etanon (12,5 g, 63 mmol) y bencilamina (13,7 g, 125 mmol) en 200 ml de tolueno se trató con isopropóxido de titanio (IV) (53,5 g, 188 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en trietilfosfito (31 g, 187 mmol) y la mezcla se calentó con precaución a 150 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con 30 ml de etanol absoluto. Se añadieron gota a gota 3 ml de NaOH ac. 4 N con agitación vigorosa. Después de 5 min, los sólidos se retiraron por filtración y la solución se diluyó con 60 ml de etanol absoluto y 60 ml NaOH ac. 1 N. Después de agitar durante una noche, el etanol se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua. La filtración dio el producto deseado en forma de un sólido de color pardo oscuro (9,86 g, 62%) RMN ¹H (DMSO): δ 7,72 (dd, 1H, J = 9, 1 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2, 1 Hz), 7,23 a 7,36 (m, 3H), 7,15 a 7,20 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 5,60 (s, 2H), 2,58 (s, 1H); EM: CL/EM (+ien): m/z = 275,1 [MH]⁺; tr de CL/EM = 3,51 min.

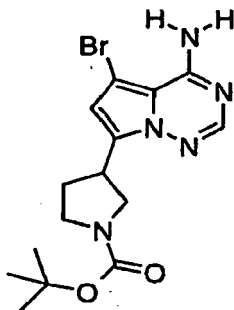
Etapa 2: Preparación del compuesto del título



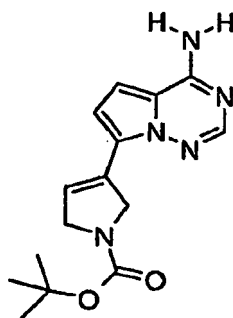
Un matraz de FR de 3 bocas se cargó con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (970 mg, 1,06 mmol) y triclorhexilfosfina (713 mg, 2,54 mmol) y el matraz se lavó abundantemente con N₂ durante 5 min. Se añadió dioxano recién desgasificado (100 ml) y la solución se purgó con N₂ durante 10 min. Después de agitar 30 min a 25 °C, se añadieron bis(pinacolato)diboro (5,92 g, 23,3 mmol), acetato potásico (6,24 g, 63,6 mmol) y 2-bencil-6-cloro-3-metil-2H-indazol (5,44 g, 21,2 mmol), y la reacción se desgasificó con N₂. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó en una atmósfera de N₂ durante 22 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con hexanos (600 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite®. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se filtró a través de una capa de sílice. La retirada del disolvente al vacío proporcionó un aceite de color amarillo que cristalizó espontáneamente (5,28 g, 72%). RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 8,12 (at, 1H, J = 1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,28 a 7,36 (m, 4H), 7,11 a 7,17 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,27 (s, 6H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 349,1 [M+H];

tr de CL/EM = 3,82.

Intermedio I: Preparación de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



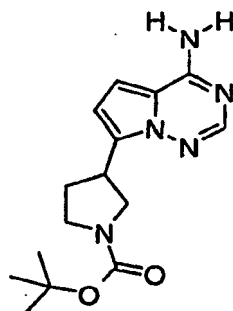
Etapa 1: Preparación de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



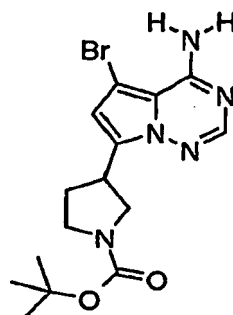
5

Un MFR de 3 bocas de 2 l se equipó con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termopar y un termostato, y un baño de refrigeración de agua. En el matraz, se suspendió 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (18,4 g, 86,3 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y se trató con clorotrimetilsilano (18,8 g, 172 mmol). La mezcla se dejó en agitación 16 h a ta. Se añadió lentamente una solución de bromuro de isopropilmagnesio en THF (2 M, 173 ml, 345 mmol) durante 20 min teniendo cuidado de que la temperatura interna nunca ascienda por encima de 40 °C. Después de 1,5 h, una muestra se inactivó en MeOH y se analizó por RP-HPLC indicó que la metalación estaba completa al 95%. El baño de agua se reemplazó por un baño de hielo-acetona y la agitación continuó hasta que la temperatura interna cayó a -10 °C. Se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 108 mmol) en forma de un sólido, y se dejó que la reacción se calentara a ta durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a -10 °C y se trató con precaución con anhídrido trifluoroacético (45,4 g, 216 mmol), diisopropiletilamina (33,5 g, 259 mmol) y dimetilaminopiridina (527 mg, 4,3 mmol). La reacción se calentó a ta y se dejó en agitación durante 30 min, después se trató con una solución al 25% de NaOMe en MeOH (46 g, 215 mmol) y se agitó durante 15 min más. La reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico ac. 1 N. Después de 15 min de agitación, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de filtrar la solución a través de un lecho de sílice, los productos orgánicos se retiraron al vacío y el residuo se trituroó con éter etílico, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante (16,8 g, 65%). RMN ¹H (DMSO): δ 7,72 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,23 a 7,36 (m, 3H), 7,15 a 7,20 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,58 (s, 1H); EM: CL/EM (+ien): m/z = 275,1 [MH]⁺; tr de CL/EM = 3,51 min.

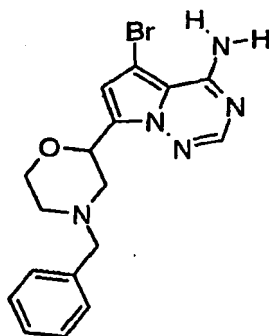
20

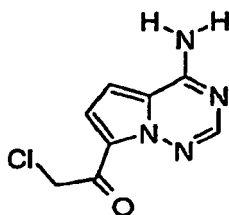
Etapa 2: Preparación de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 Una suspensión de óxido de platino (IV) (2,1 g, 9,5 mmol) y 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,4 g, 37,8 mmol) en AcOH (150 ml) se agitó durante 16 h en una atmósfera de H₂. La reacción se purgó con N₂ y se filtró a través de Celite®, con lavado con AcOH. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en THF:EtOAc y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color oscuro (10,7 g, 93%). EM: CL/EM (+ien): m/z = 304,1 [MH]⁺; tr de CL/EM = 2,74 min.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

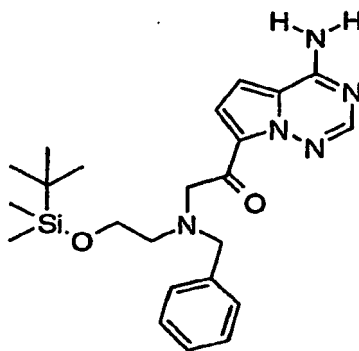
10 Una solución de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 3,96 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a -40 °C y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (508 mg, 1,78 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante un periodo de 2 h y después se repartió entre EtOAc y una solución de bicarbonato. Después de la concentración, el residuo se trituró con EtOAc, produciendo el producto deseado (1,28 g, 85%). RMN ¹H (DMSO): δ 7,86 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,68 a 3,80 (m, 2H), 3,36 a 3,46 (m, 1H), 3,20 a 3,30 (m, 2H), 2,16 a 2,30 (m, 1H), 1,98 a 2,08 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 382,1 [M+H]; tr de CL/EM = 3,08.

Intermedio J: Preparación de 7-(4-bencilmorfolin-2-il)-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

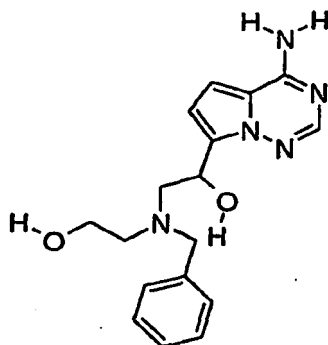
Etapa 1: Preparación de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanona

Un matraz de FR de 3 bocas y 1 l se equipó con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un termopar y un termostato, y un baño de refrigeración de agua. En el matraz se suspendió 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-
 5 amina (175 g, 352 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se trató con clorotrimetilsilano (7,65 g, 70,4 mmol). La mezcla se dejó en agitación 3 h a ta. Se añadió lentamente una solución de bromuro de isopropilmagnesio en THF (2 M, 70,4 ml, 141 mmol) durante 20 min teniendo cuidado de que la temperatura interna nunca ascienda por encima de 40 °C. Después de 1 h, una muestra se inactivó en MeOH y se analizó por RP-HPLC indicó que la metalación
 10 estaba completa un >90%. El baño de agua se reemplazó por un baño de hielo-acetona y la agitación continuó hasta que la temperatura interna cayó a -10 °C. Se añadió 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (7,3 g, 53 mmol) en forma de un sólido, y se dejó que la reacción se calentara a ta durante 30 min. La reacción se interrumpió con MeOH y se diluyó con EtOAc (200 ml) y 500 ml de tampón citrato (pH 4). La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo durante el cual se formó un precipitado espeso de color castaño. Se retiró por filtración, proporcionando el compuesto deseado
 15 en forma de un sólido de color castaño (2 g, 27%). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se filtró a través de una capa de sílice. La retirada del disolvente al vacío y la trituración del residuo con EtOAc dieron un segundo lote del producto deseado (4,3 g, 58%). Los 2 lotes se combinaron, proporcionando el producto deseado en forma de un polvo castaño (6,25 g, 84%). RMN ¹H (DMSO): δ 7,88 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,08 (d, 1 H, J = 5 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,82 (s, 2H), 3,06 (s a, 1); EM: CL/EM (+ien): m/z = 211,2 [MH]⁺; tr de CL/EM = 1,69 min.

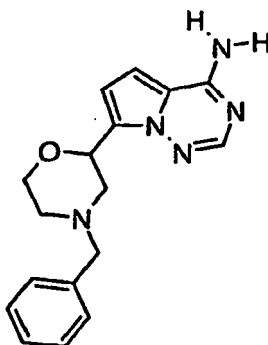
20 Etapa 2: Preparación de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-[bencil(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]etanona



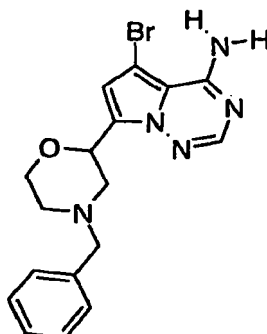
Una suspensión de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanona (4,0 g, 19 mmol) y N-bencil-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina (6,05 g, 22,8 mmol) {Preparada por el procedimiento de Rosenstroem; J. Med. Chem, 2004, 47, 859-870} en DMF (40 ml) se trató con carbonato sódico (3,93 g, 28,5 mmol) y yoduro sódico (315 mg, 1,9 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y una solución carbonato sódico 1 N. La fase orgánica se separó, se lavó 2 veces con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró en al vacío. El residuo se recogió en DCM:THF y se purificó por filtración en columna, proporcionando el compuesto deseado (3,47 g, 42%); EM: CL/EM (+ien): m/z = 440,9 [MH]⁺; tr de CL/EM = 2,80 min.

Etapa 3: Preparación de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-[bencil(2-hidroxi)etil]amino]etanol

5 Un matraz de FR de 3 bocas de 1 l se equipó con una entrada de nitrógeno, un termopar y un termocontrolador, y un baño de refrigeración de agua. En el matraz se disolvió 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-[bencil(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]etanol (6,23 g, 14,2 mmol) en THF (150 ml) y se trató con una solución de hidruro de diisobutilaluminio en THF (1 M, 85 ml, 85 mmol). La mezcla se dejó en agitación 0,5 h a ta, y después se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH. La reacción se diluyó con EtOAc y una solución acuosa de sal de Rochelle. Esta mezcla se calentó a 50 °C y se agitó vigorosamente durante una noche. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color pardo. La trituración con EtOAc proporcionó el producto deseado en forma de un polvo castaño (2,89 g, 62%); EM: CL/EM (+ien): m/z = 328,3 [MH]⁺; tr de CL/EM = 1,11 min.

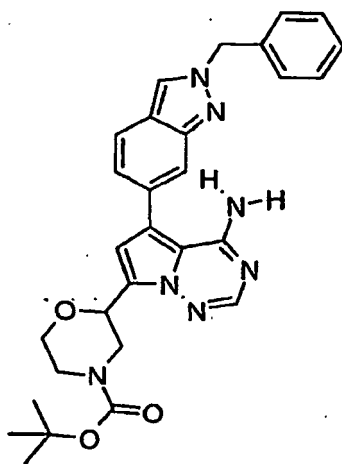
Etapa 4: Preparación de 7-(4-bencilmorfolin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

15 Una muestra de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-[bencil(2-hidroxi)etil]amino]etanol (3,50 g, 10,7 mmol) se suspendió en ácido metanosulfónico (15 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. La solución ahora homogénea se diluyó con EtOAc y hielo y se hizo básica mediante la adición gota a gota de NaOH ac. 2 N. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío dio el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (3,15 g, 95%). EM: CL/EM (+ien): m/z = 310,4 [MH]⁺; tr de CL/EM = 1,12 min.

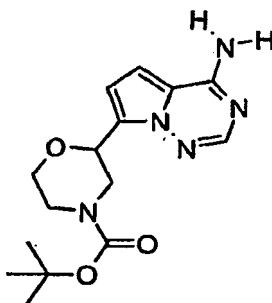
Etapa 5: Preparación del compuesto del título

Una solución de 7-(4-bencilmorfolin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (3,15 g, 9,7 mmol) en DMF (35 ml) se enfrió por debajo de -30 °C y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,38 g, 4,8 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante las siguientes 4 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución carbonato sódico 1 N. La fase orgánica se separó, se lavó 2 veces con agua y una vez con salmuera. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se trituró con éter, y se agitó vigorosamente durante 10 min. La solución ahora homogénea se diluyó con EtOAc y hielo y se hizo básica mediante la adición gota a gota de NaOH 2 N. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío dio el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (3,15 g, 95%). RMN ¹H (DMSO): δ 7,84 (s, 1H), 7,30 a 7,35 (m, 4H), 7,20 a 7,28 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,02 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,64 (ddd, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,89 (d ap., 1H), 2,64 (d ap., 1H), 2,15 a 2,31 (m, 2H);(s, 1H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 320,1 [M+H]; tr de CL/EM = 2,23.

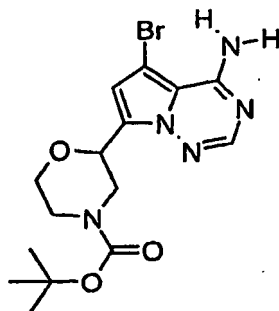
Intermedio K: Preparación de 2-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo



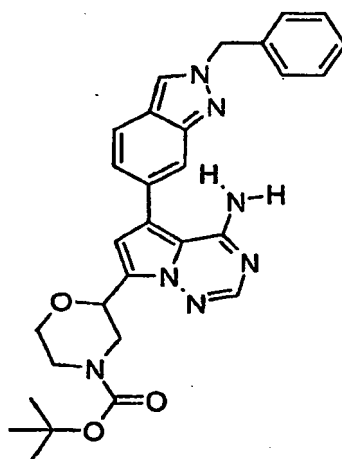
Etapa 1: Preparación de 2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo



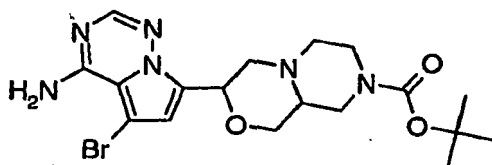
Una solución de 7-(4-bencilmorfolin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,25 g, 4,04 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (214 mg, 0,2 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Después de purgar la solución con N₂, la mezcla se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando 818 mg del intermedio amina. Este material se recogió en EtOH (10 ml), se enfrió a 0 °C. La solución se trató con trietilamina (755 mg, 7,64 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (896 mg, 4,1 mmol) y se calentó a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con tampón citrato 1 N (pH 4) y bicarbonato. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un semi-sólido (880 mg, 84%); RMN ¹H (DMSO): δ 7,84 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 6,84 (d, H, J = 5 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,87 (dd, 1H, J = 11, 3 Hz), 3,95 a 4,06 (m, 1H), 3,68 a 3,92 (m, 2H), 3,50 a 3,62 (m, 1H), 3,37 a 3,46 (m, 1H), 2,80 a 3,15 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); EM: CL/EM (+ien): m/z = 320,1 [MH]⁺; tr de CL/EM = 2,23 min.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

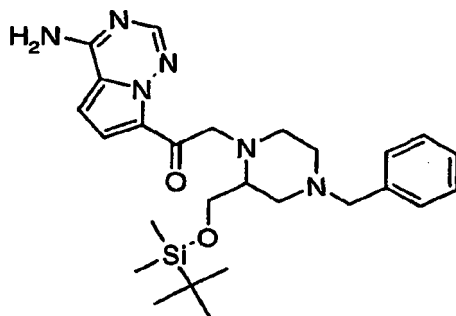
Una solución de 2-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (840 mg, 2,63 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a -40 °C y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (376 mg, 1,32 mmol). La reacción se calentó a *ta* durante 3 h, y después se repartió entre EtOAc y carbonato sódico 1 N. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. Después del secado con sulfato sódico y la retirada del disolvente al vacío, la trituración con éter proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (880 mg, 84%). RMN ¹H (DMSO): δ 7,89 (s, 1H), 4,88 (dd, 1H, J = 10, 3 Hz), 3,95 a 4,06 (m, 1H), 3,82 a 3,91 (m, 1H), 3,70 a 3,79 (m, 1H), 3,55 (ddd, 1H, J = 11, 11, 3 Hz), 2,92 a 3,28 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); EM: CL/EM (+ien): m/z = 400,2 [MH]⁺; tr de CL/EM = 2,76 min.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

Una solución de 2-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (880 mg, 2,63 mmol) y tetraquis(trifenilfosforanil)paladio (512 mg, 0,44 mmol) en 1 ml de DMF y 1 ml de dioxano se desgasificó al vacío y se cargó de nuevo 3 veces con N₂. La mezcla se agitó durante 30 min a 100 °C. Después, la mezcla de reacción se trató con 2-bencil-6,(4,4,5,5-tetrametilo.1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (812 mg, 2,43 mmol), fosfato potásico en polvo (937 mg, 4,42 mmol) y 4 gotas de agua. Esta mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a *ta*, se diluyó con EtOAc:MeOH y se filtró a través de una capa de sílice. La evaporación del disolvente dio un semi-sólido de color naranja. Se disolvió en DCM y se purificó usando un instrumento ISCO®, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color castaño (380 mg, 33%); EM: CL/EM (+ien): m/z = 526,2 [MH]⁺; tr de CL/EM = 3,26 min.

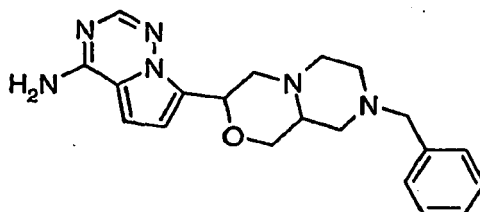
Intermedio L: Preparación de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa 1: Preparación de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-[4-bencil-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)piperazin-1-il]etanona



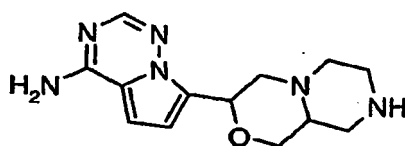
5 A una solución de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanona (1,00 g, 4,75 mmol), K_2CO_3 (1,97 g, 14,2 mmol) y yoduro potásico (79 mg, 0,47 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 1-bencil-3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)piperazina (1,53 g, 4,79 mmol, preparada por el procedimiento de Naylor y col., J. Med. Chem 36, 2075). La reacción se dejó en agitación durante 17 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (100 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un
10 gradiente de elución de acetato de etilo del 50% al 100% en hexanos, obteniendo 1,9 g (81%) del producto deseado CL-EM $[M+H]^+ = 495,6$, TR = 2,56 min.

Etapa 2: Preparación de 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-[4-bencil-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)piperazin-1-il]etanona (2,30 g, 4,65 mmol) en THF (10 ml) a una solución a $-78^\circ C$ de DIBAL-H (46,5 ml, 46,5 mmol, solución 1,0 M en THF). La reacción se agitó durante 3 horas mientras se calentaba a ta. La mezcla se inactivó con MeOH (1,0 ml) y se transfirió a una solución en agitación de acetato de etilo (400 ml) y tartrato sódico potásico acuoso saturado (300 ml). La solución se calentó a $60^\circ C$ y se dejó en agitación durante 2 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material en bruto
20 (1,5 g, 84%) se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con ácido metanosulfónico (5 ml) y se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (300 ml) y se dejó en agitación durante 30 minutos. Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et_2O , obteniendo 1,3 g (91%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,81 (s, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 7,31-7,29 (m, 5 H), 6,81 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 5,03-5,01 (m, 1 H), 3,71 (dd, $J = 3,0, 11,4$ Hz, 1H) 3,45 (s, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 2,1, 11,7$ Hz, 1H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,33 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 3H), 1,70 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H); CL-EM $[M+H]^+ = 365$, TR = 0,22 min.

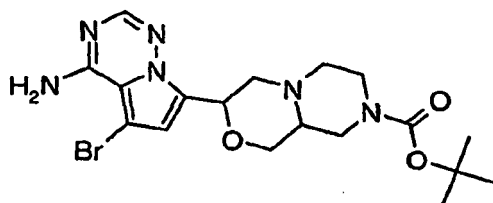
Etapa 3: Preparación de 7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



30 Se puso paladio sobre carbono (200 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en AcOH (20 ml). Se añadió una solución de 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (2,00 g,

5,48 mmol) disuelta en AcOH (30 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atmósfera) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró a presión reducida. La trituración con Et₂O proporcionó 1,45 g (96%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM [M+H]⁺ = 275, TR = 1,11 min.

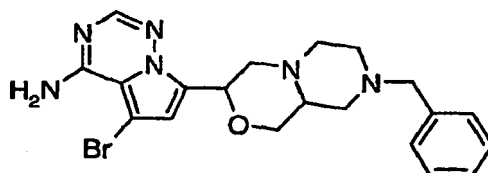
5 Etapa 4: Preparación del compuesto del título



10 A una solución de 7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,20 g, 4,37 mmol) en etanol absoluto (40 ml) se le añadió trietilamina (1,3 ml, 9,62 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (1,05 g, 4,81 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El material en bruto se disolvió en DMF (40 ml), se enfrió a -40 °C, y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (610 mg, 2,14 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 30 min mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad.

15 El material en bruto se trituró con acetonitrilo, proporcionando 1,51 g (78%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM [M+H]⁺ = 453, 455, TR = 2,18 min.

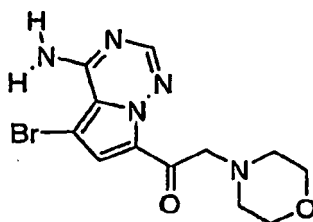
Intermedio M: Preparación de 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

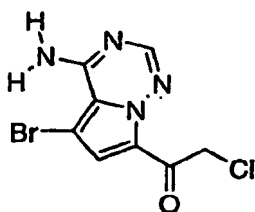


20 A una solución de 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (700 mg, 1,92 mmol) en DMF (20 ml), enfriada a -40 °C, se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (274 mg, 0,96 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 30 min mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El material en bruto se trituró con acetonitrilo, proporcionando 500 mg (59%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM [M+H]⁺ = 443, 445, TR = 1,91 min.

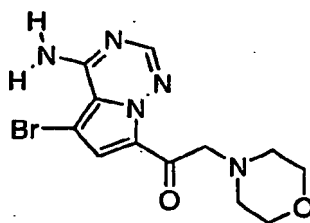
25

Intermedio N: Preparación de 1-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-morfolin-4-iletanona

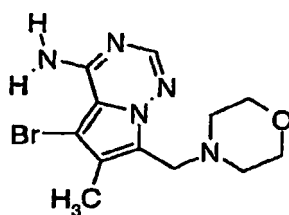
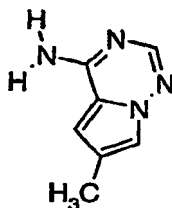


Etapa 1: Preparación de 1-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanon

- 5 A una solución de 1-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanon (500 mg, 2,37 mmol) en DMF (40 ml) a -40 °C, se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (339 mg, 1,19 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 1 h mientras se calentaba a ta. Se formó un precipitado, la reacción se filtró y el precipitado se lavó con Et₂O, proporcionando 360 mg (52%) del producto deseado en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 5,10 (s, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 291, TR = 2,51 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

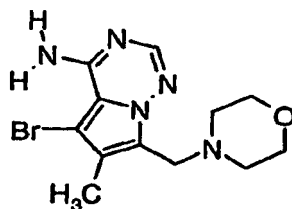
- 10 A una solución de 1-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanon (90 mg, 0,31 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió morfolina (274 μl, 3,11 mmol). La reacción se agitó 15 minutos a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La trituración con Et₂O proporcionó 90 mg (85%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM [M+H]⁺ = 340,342, TR = 1,11 min.
- 15 Intermedio O: Preparación de 5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1: Preparación de 6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

- 20 A una solución desgasificada de 6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (316 mg, 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (30 mg, .037 mmol), se le añadió dimetil cinc (2,97 ml, 5,93 mmol, 2,0 M en tolueno). La reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 17 h. La reacción se interrumpió con MeOH (1,0 ml) y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y tampón fosfato potásico dibásico a pH 10 (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La

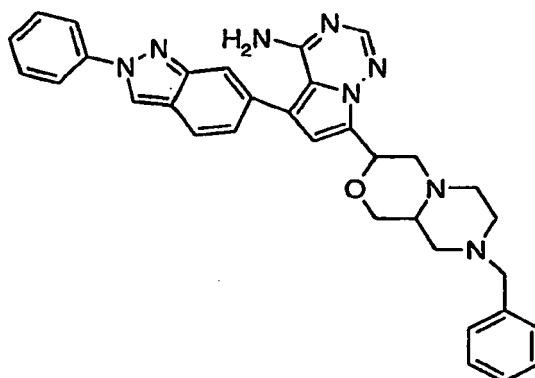
trituration con Et₂O proporcionó 175 mg (79%) del producto deseado CL-EM [M+H]⁺ = 149, TR = 1,16 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título



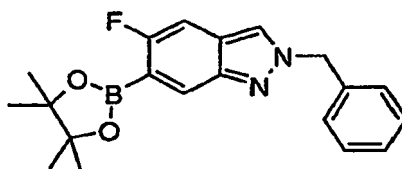
5 A una solución de 6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (350 mg, 2,36 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió cloruro de 4-metilenomorfolin-4-io (750 mg, 2,84 mmol) a ta. La reacción se agitó durante 17 h, se enfrió a -78°C y se trató con 1, 3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (337 mg, 1,18 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La trituration con acetonitrilo proporcionó 300 mg (39%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 326, 328, TR = 1,10 min.

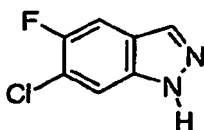
Intermedio Q: 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



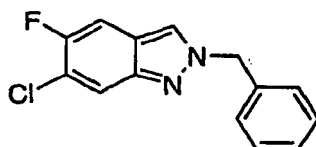
15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 101 y usando 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, se aislaron 550 mg (58%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 557, TR = 2,81 min.

Intermedio R: Preparación de 2-Bencil-5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



Etapa 1: Preparación de 6-Cloro-5-fluoro-1H-indazol

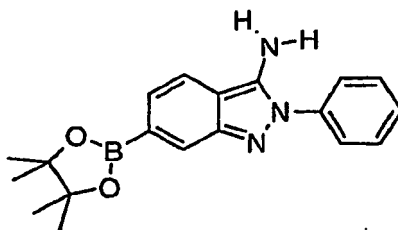
Una mezcla de 4-cloro-2,5-difluorobenzaldehído (20,6 g, 105,0 mmol) e hidrazina hidrato (77,2 ml, 1575,2 mmol, 15 equiv.) en n-butanol (35 ml) se agitó a 140 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (750 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h, y el sólido de color naranja se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se combinó con el sólido de color naranja y después se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de EtOAc al 25%/hexano), dando 2,81 g (16%) de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,3 (s ancho, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 a 7,76 (m, 2H); EN-EM *m/z* 171,2/173,2 [M+H]⁺, TR (min) 3,02.

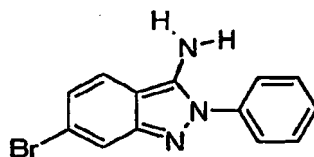
Etapa 2: Preparación de 2-Bencil-6-cloro-5-fluoro-2H-indazol

Este compuesto se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 2-bencil-6-bromo-2H-indazol, usando 6-cloro-5-fluoro-1H-indazol en lugar de 6-bromoindazol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 5,64 (s, 2H); EN-EM *m/z* 261,0 [M+H]⁺, TR (min) 3,56.

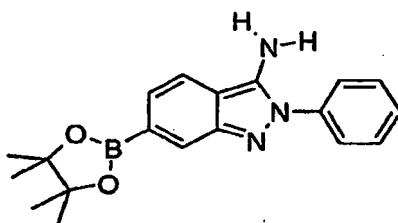
Etapa 3: Preparación del compuesto del título

Al vial para microondas se le añadió 2-bencil-6-cloro-5-fluoro-2H-indazol (500 mg, 1,92 mmol), bis-pinacoldiborano (535,7 mg, 2,11 mmol, 1,1 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (53,7 mg, 0,06 mmol, 0,03 mmol), triciclohexilfosfina (38,7 mg, 0,14 mmol, 0,07 equiv.), y acetato potásico (564,7 mg, 5,75 mmol, 3,0 equiv.). Se añadió DMF anhidra desgasificada (12 ml). El vial se tapó y la reacción se irradió en un reactor para microondas a 180 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera acuosa al 50% (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, (gradiente de elución de EtOAc del 10 al 25%/hexano), dando el producto (337,3 mg, 50%) en forma de un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 1,37 (s, 12H); EN-EM *m/z* 247,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,07.

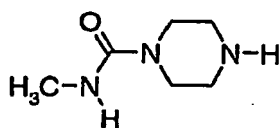
Intermedio S: 2-Fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-ilamina

Etapa 1: Preparación de 6-Bromo-2-fenil-2H-indazol-3-ilamina

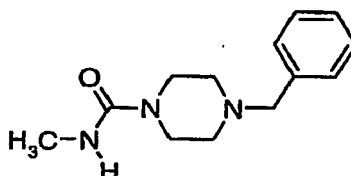
5 En un matraz seco cargado con 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (4,0 g, 18,0 mmol) en *n*-butanol (60 ml) se añadió una solución de clorhidrato de fenilhidrazina (10,4 g, 72,0 mmol, 4,0 equiv.) y diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,6 mmol, 4,2 equiv.) en *n*-butanol (35 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 días. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO® (gradiente de EtOAc del 10 al 65%/hexano) y las fracciones que contenían el producto se concentraron. La cristalización en DCM-hexano proporcionó 1,33 g (26%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (d, 1H), 7,69 a 7,66 (m, 2H), 7,58 a 7,54 (m, 2H), 7,47 a 7,44 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,50 (s, 2H); EN-EM *m/z* 288,1/290,1 [M+H]⁺, TR (min) 2,28.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

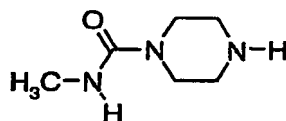
15 Este compuesto se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (intermedio C, etapa 2), usando 6-bromo-2-fenil-2H-indazol-3-ilamina en lugar de 2-bencil-6-bromo-2H-indazol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 a 7,69 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 1,30 (s, 12H); EN-EM *m/z* 336,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,51.

Intermedio T: Preparación de metilamida del ácido piperazin-1-carboxílico

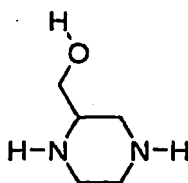
20 Etapa 1: Preparación de metilamida del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico



25 A una suspensión de 1-bencil-piperazina (1,28 g, 7,3 mmol) en DCE anhidro (36 ml) se le añadió isocianato de N-metilo (0,50 g, 8,76 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 6 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió MeOH (10 ml) para interrumpir la reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida. La trituración con DCM-éter dio 1,58 g (92%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 a 7,23 (m, 5H), 6,37 (d ancho, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,23 (t, 4H), 2,52 (d, 3H), 2,27 (t, 4H); EN-EM *m/z* 234,1 [M+H]⁺, TR (min) 1,08.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

5 Se puso paladio sobre carbono (300 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (10 ml). Se añadió una solución de metilamida del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico (1,50 g, 6,43 mmol) disuelta en 2:1 v/v de EtOH/THF (96 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró al vacío, dando 916 mg (99%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,30 (d ancho, 1H), 3,15 a 3,12 (m, 5H), 2,59 a 2,55 (m, 4H), 2,53 (d, 3H).

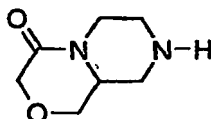
Intermedio T: Preparación de Piperazin-2-il-metanol

10 Se puso paladio sobre carbono (40 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (10 ml). Se añadió una solución de (4-bencil-piperazin-2-il)metanol (200 mg, 0,970 mmol) disuelta en EtOH (9,6 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró al vacío. La cristalización en éter-hexano dio 112,4 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,62 a 3,57 (m, 1H), 3,48 a 3,45 (m, 1H), 3,03 a 2,99 (m, 1H), 2,94 a 2,89 (m, 2H), 2,86 a 2,79 (m, 2H), 2,76 a 2,70 (m, 1H), 2,56 a 2,50 (m, 1H), 1,89 a 1,86 (s ancho, 3H).

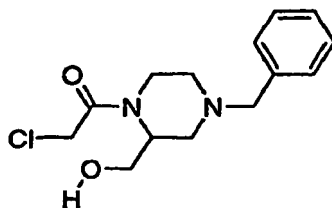
15

Intermedio U: Preparación de Azetidín-3-ol

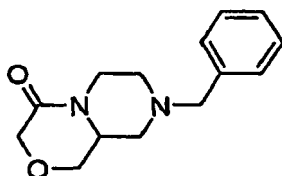
20 A una mezcla agitada de *N*-boc-3-hidroxi-azetidina (500 mg, 2,89 mmol) en DCM (14 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío, dando el producto en bruto. Este material se mezcló con DMF para preparar una solución madre 1 M y se usó tal cual.

Intermedio V: Preparación de Hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

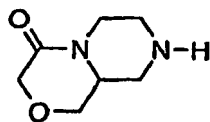
25

Etapa 1: Preparación de 1-(4-Bencil-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-cloro-etanona

5 A una solución agitada de (4-bencil-piperazin-2-il)metanol (500 mg, 2,42 mmol) y acetato sódico (397,6 mg, 4,85 mmol, 2,0 equiv.) en acetona (9,7 ml) y agua (24,2 ml) en una atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,20 ml, 2,54 mmol, 1,05 equiv.) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 680 mg (99%) del producto deseado en forma de un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,32 a 7,23 (m, 5H), 4,51 (d, 1H), 4,32 a 3,98 (m, 4H), 3,82 a 3,73 (m, 1H), 3,62 a 3,42 (m, 3H), 3,06 a 3,00 (m, 1H), 2,91 a 2,82 (m, 2H), 2,25 a 1,98 (m, 2H).

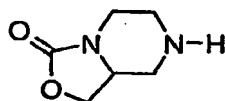
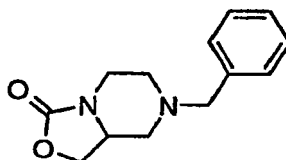
Etapa 2: Preparación de 8-Bencil-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

15 A una mezcla agitada de 1-(4-Bencil-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-cloro-etanona (425 mg, 1,50 mmol) en THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió hidruro sódico al 60% (240,5 mg, 6,0 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 6 h y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se vertió en EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera acuosa al 50% (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de EtOAc del 75 al 100%/hexano), dando el producto (265 mg, 72%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 a 7,24 (m, 5H), 4,34 a 4,29 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,92 (dd, 1H), 3,57 a 3,52 (m, 1H), 3,49 (d, 2H), 3,47 a 3,42 (dd, 1H), 2,82 a 2,74 (m, 2H), 2,69 (dt, 1H), 1,89 (dt, 1H), 1,77 (t, 1H); EN-EM *m/z* 247,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,07.

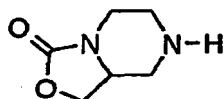
Etapa 3: Preparación del compuesto del título

25 Se puso paladio al 10% sobre carbono (53 mg, 20% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (2 ml). Se añadió una solución de 8-bencil-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona (265 mg, 1,08 mmol) disuelta en EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró al vacío, dando 168 mg (99,9%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 4,45 (dt, 1H), 4,11 (s ancho, 2H), 4,02 a 3,96 (m, 1H), 3,60 a 3,50 (m, 2H), 3,03 a 2,92 (m, 2H), 2,75 a 2,59 (m, 2H), 2,55 a 2,47 (m, 1H).

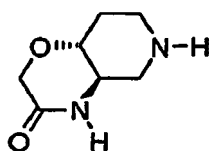
30

Intermedio W: Preparación de Hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-onaEtapa 1: Preparación de 7-Bencil-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-ona

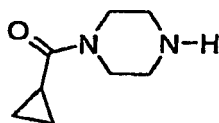
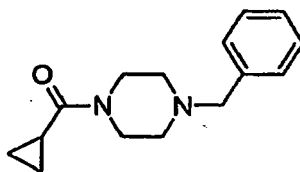
- 5 A una solución agitada de (4-bencil-piperazin-2-il)metanol (250 mg , 1,21 mmol) en DCE anhidro (8,0 ml) se le añadió trifosgeno (133 mg, 0,45 mmol, 0,37 equiv.) seguido de diisopropiltilamina (0,25 ml, 1,45 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2,0 ml), y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de EtOAc del 80 al 100%/hexano), dando el producto (91,2 mg, 32%) en forma de un aceite transparente, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,35 a 7,24 (m, 5H), 4,38 (t, 1H), 3,96 a 3,87 (m, 2H), 3,71 a 3,66 (m, 1H), 3,57 (c, 2H), 3,14 a 3,07 (m, 1H), 2,97 a 2,93 (m, 2H), 2,04 (dt, 1H), 1,93 (t, 1H); EN-EM *m/z* 233,2 [M+H]⁺, TR (min) 0,29.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

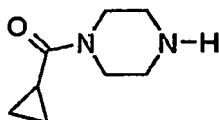
- 15 Se puso paladio al 10% sobre carbono (18 mg, 20% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (1 ml). Se añadió una solución de 7-bencil-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-ona (90 mg, 0,39 mmol) disuelta en EtOH (3,8 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró al vacío, dando 53,6 mg (97%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl) δ 4,36 (t, 1H), 3,89 a 3,81 (m, 1H), 3,79 a 3,69 (m, 2H), 3,10 a 2,88 (m, 3H), 2,67 a 2,50 (m, 2H), 2,00 a 1,90 (m, 1H).

Intermedio X: Preparación de Hexahidro-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

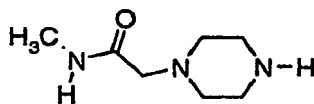
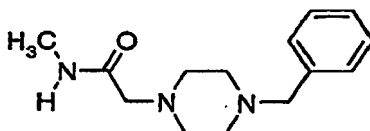
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento PCT/US2004/043169. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (s ancho, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,31 a 3,22 (m, 3H), 3,09 a 3,03 (m, 1H), 2,66 a 2,53 (m, 2H), 1,90 a 1,85 (m, 1H), 1,81 a 1,72 (s ancho, 1H), 1,54 a 1,43 (m, 1H).

Intermedio Y: Preparación de Ciclopropil-piperazin-1-il-metanonaEtapa 1: Preparación de (4-Bencil-piperazin-1-il)-ciclopropil-metanona

- 5 A una mezcla de 1-bencil-piperazina (1,20 g, 6,81 mmol) en DCE anhidro (23 ml) se le añadió cloruro de ácido ciclopropan carboxílico (854 mg, 8,17 mmol, 1,2 equiv.) seguido de diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,49 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de EtOAc al 75%/hexano), dando el producto
- 10 (1,65 g, 99%) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 a 7,23 (m, 5H), 3,64 (s ancho, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,44 (s ancho, 2H), 2,37 (s ancho, 2H), 2,28 (s ancho, 2H), 1,95 a 1,91 (m, 1H), 0,70 a 0,65 (m, 4H); EN-EM *m/z* 245,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,12.

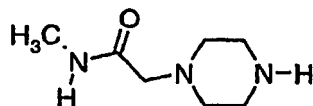
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

- 15 Se puso paladio al 10% sobre carbono (175 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (5 ml). Se añadió una solución de (4-bencil-piperazin-1-il)-ciclopropil-metanona (1,75 g, 7,16 mmol) disuelta en EtOH (25 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró al vacío, dando
- 20 1,07 g (97%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 3,74 (s ancho, 2H), 3,57 (s ancho, 2H), 2,87 (s ancho, 2H), 2,80 (s ancho, 2H), 1,97 a 1,91 (m, 1H), 0,89 a 0,78 (m, 4H); EN-EM *m/z* 154,9 [M+H]⁺, TR (min) 1,02.

Intermedio Z: Preparación de N-Metil-2-piperazin-1-il-acetamidaEtapa 1: Preparación de 2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-N-metil-acetamida

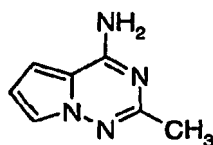
Una mezcla de 1-bencil-piperazina (1,0 g, 5,67 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (671,2 mg, 6,24 mmol, 1,1 equiv.), y carbonato potásico (941 mg, 6,81 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (23 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de 1:4:5 v/v de MeOH:Acetona:DCM), dando 1,16 g (83%) del producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 a 7,56 (d ancho, 1H), 7,33 a 7,20 (m, 5H), 3,45 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,58 (d, 3H), 2,44 a 2,33 (s ancho, 8H); EN-EM *m/z* 248,2 [M+H]⁺, TR (min) 0,33.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título



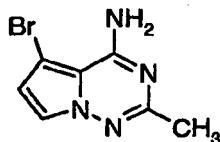
Se puso paladio al 10% sobre carbono (115 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (5 ml). Se añadió una solución de 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-metil-acetamida (1,15 g, 4,65 mmol) disuelta en EtOH (18 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atm de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró al vacío, dando 723 mg (98,9%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s ancho, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,68 (t, 4H), 2,59 (d, 3H), 2,31 a 2,26 (m, 4H); EN-EM *m/z* 158,0 [M+H]⁺, TR (min) 1,13.

Intermedio A A: Preparación de 2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

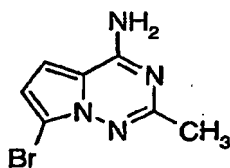


Una mezcla de clorhidrato de 1-amino-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2,77 g, 19,3 mmol), fosfato potásico (21,11 g, 96,5 mmol), clorhidrato de acetamidina (9,6 g, 96,5 mmol) y 1-butanol (166 mmol) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 166,5 h de reflujo, la mezcla se dejó enfriar a ta, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los extractos de ácido se hicieron básico (pH > 7) y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar las fases orgánicas con agua y salmuera, el secado (sulfato sódico anhidro) y la concentración proporcionaron 1,63 g (57%) de sólido. RMN ¹H (CD₂ Cl₂): δ 7,51 (m, 1 H), 6,40 (m, 2 H), 6,72 (s a, 2 H), 2,32 (s, 3 H). EM: CL/EM (+ien), *m/z* = 149 [M+H]. TR = 1,12 min.

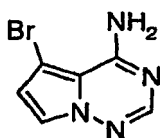
Intermedio B B: Preparación de 5-bromo-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una solución agitada de 2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (54 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en una atmósfera de nitrógeno por debajo de -70 °C, y una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (49 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota durante a 1 h. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico, y la mezcla se agitó vigorosamente durante unos minutos. Las fases se separaron, y la fase de diclorometano se lavó con agua, después con salmuera, antes del secado (sulfato sódico anhidro). Los extractos se filtraron y se concentraron al vacío, y el sólido se purificó a través de MPLC (gradiente de hexanos/acetato de etilo), proporcionando 19 mg (25%) de un sólido sólido de color arena. RMN ¹H (CD₂ Cl₂): δ 6,68 (s, 2 H), 5,51 (s a, 2 H), 2,41 (s, 3 H). EM: CL/EM (+ien), *m/z* = 227 [M+H]. TR = 1,25 min.

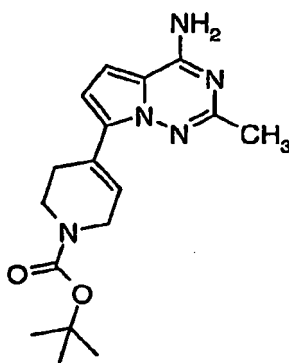
Intermedio C C: Preparación de 7-bromo-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 El experimento anterior también proporcionó 17 mg (22%) del compuesto del título en forma de un sólido sólido incoloro. RMN ¹H (CD₃CN): δ 7,44 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,27 (s a, 2 H), 2,23 (s, 3 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 227 [M+H]. TR = 1,28 min.

Intermedio E E: Preparación de 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

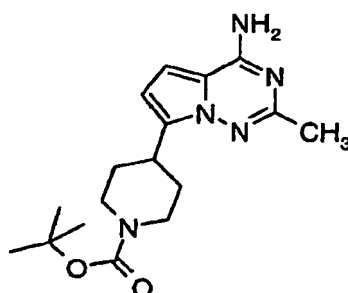
10 Una suspensión de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,5 g, 0,004 mol) en diclorometano (100 ml) se agitó y se enfrió entre -10 °C y -14 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (544 mg, 0,002 mol) en diclorometano (100 ml) durante a 1 h. Después de 4 h, se añadieron 100 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico, y la mezcla se agitó vigorosamente durante unos minutos. Las fases se separaron, la fase de diclorometano se lavó con agua, después con salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (gradiente de diclorometano/acetato de etilo). El material purificado se trituró con diclorometano, se filtró, se lavó y se secó al vacío, proporcionando 289 mg (36%) de un sólido mullido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,01 (s a, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 6,78 (d, s a, 2 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 212,5, 213,1 [M+H]. TR = 1,34 min. Calc. para C₆H₅BrN₄: C, 33,83; H, 2,37; Br, 37,50; N, 26,3. Observado: C, 33,85; H, 2,24; Br, 38,24; N, 26,21.

15

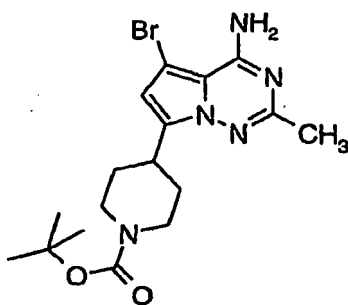
Intermedio F F: Preparación de 4-(4-amino-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo y sustituyendo 7-bromo-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina por 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,02 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,62 (d, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 330 [M+H]. TR = 2,47 min.

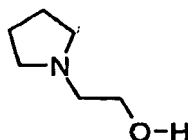
25

Intermedio G G: 4-(4-amino-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

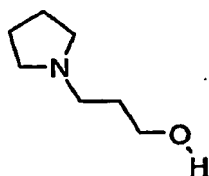
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y sustituyendo 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo por 4-(4-amino-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 6,59 (d, 1 H), 6,41 (d, 1 H), 5,53 (s a, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,03 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 332 [M+H]. TR = 2,39 min.

Intermedio H H: 5-bromo-4-(4-amino-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

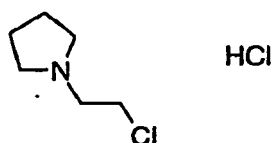
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y sustituyendo 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo por 4-(4-amino-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 6,44 (d, 1 H), 6,26 (s a, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,0 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 410 [M+H]. TR = 2,82 min.

Intermedio 11: Preparación de 2- pirrolidin-1-iletanol

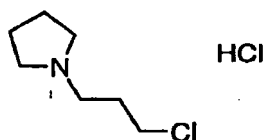
20 Se añadió gota a gota una solución de 2-cloroetanol (3,5 ml, 0,05 mol) en acetonitrilo (25 ml) a una mezcla agitada a reflujo de pirrolidina (4,5 ml, 0,053 mol) y carbonato potásico anhidro en polvo (6,0 g, 0,043 mol) en acetonitrilo (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 19 h de reflujo, la mezcla se dejó enfriar a ta y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, el aceite residual se recogió en éter dietílico, y la solución se filtró a través de Celite®. La concentración del filtrado al vacío proporcionó 6,24 g de aceite de color amarillo, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio J J: Preparación de 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-ol

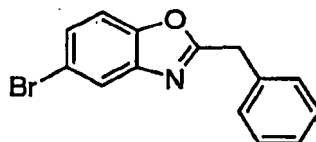
El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el intermedio I I sustituyendo 2-cloroetanol por 3-cloropropanol. RMN ¹H (CD₂ Cl₂): δ 3,72 (t, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,54 (m, 4 H), 2,81 (m, 2 H), 1,76 - 1,65 (m, 6 H).

5 Intermedio K K: Preparación de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina

10 Se agitó 2-pirrolidin-1-iletanol (6,24 g, 0,05 mol) mientras se añadió con precaución cloruro de tionilo (40 ml, 0,54 mol). La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, dando un sólido, y el líquido se decantó; este procedimiento se repitió varias veces, hasta que el decantado fue casi incoloro. El matraz que contenía el sólido se evaporó, dando un sólido de color cacao de flujo libre (4,21 g, 46%). RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 13,1 (s a, 1 H), 3,97 (t, 3 H), 3,7 (m, 2 H), 3,33 (dd, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,14 - 1,95 (m, 3 H).

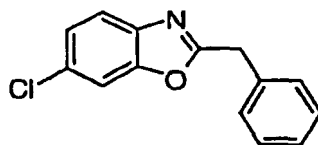
Intermedio L L: Preparación de clorhidrato de 1-(3-cloropropil)pirrolidina

15 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el intermedio K K y sustituyendo 2-pirrolidin-1-iletanol de 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-ol. RMN ¹H (CD₂ Cl₂): δ 12,69 (s a, 1 H), 3,74-3,69 (m, 4 H), 3,21-3,16 (m, 2 H), 2,80-2,76 (m, 2 H), 2,42-2,37 (m, 2 H), 2,18-2,06 (m, 4 H).

Intermedio M M: Preparación de 2-bencil-5-bromo-1,3-benzoxazol

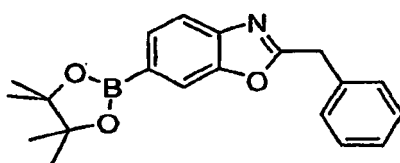
20 Se añadió cloruro de fenilacetilo (1,43 ml, 10,6 mmol) a una suspensión agitada de 2-amino-4-bromofenol (1,99 g, 10,6 mmol) en tolueno (60 ml), y la mezcla se calentó a reflujo en un purgador Dean-Stark en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min de reflujo, la mezcla se dejó enfriar, y se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (119 mg, 0,63 mmol). Después de 2,5 h de calentamiento a reflujo, la mezcla se dejó enfriar, después se concentró al vacío, dando un sólido. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/diclorometano) proporcionó 2,74 g (89%) de un sólido casi incoloro. RMN ¹H (CD₃CN): δ 7,83 (t, 1 H), 7,47 (d, 2 H), 7,37-7,27 (m, 5 H), 4,28 (s, 2 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 287,5, 288,5 [M+H]. TR = 3,83 min.

Intermedio N N: Preparación de 2-bencil-6-cloro-1,3-benzoxazol



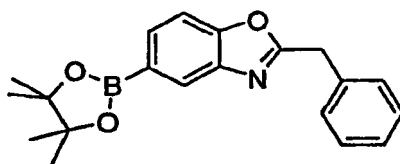
El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación de 2-bencil-5-bromo-1,3-benzoxazol y sustituyendo 2-amino-4-bromofenol por 2-amino-5-clorofenol. RMN ¹H (CD₃CN): δ 7,61 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,36-7,29 (m, 6 H), 4,27 (s, 2 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 244 [M+H]. TR = 3,67 min.

5 Intermedio O O: Preparación de 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol



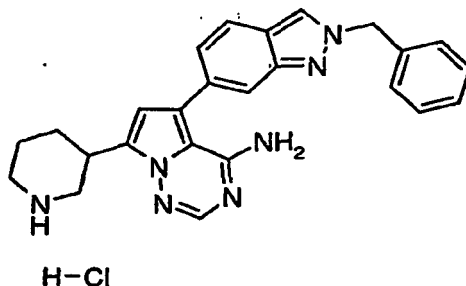
El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el intermedio R R y sustituyendo 2-bencil-7-cloroimidazo[1,2-a]piridina por 2-bencil-6-cloro-1,3-benzoxazol. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 7,88 (s, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,40-7,29 (m, 5 H), 4,30 (s, 2 H), 1,34 (s, 12 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 336 [M+H]. TR = 4,03 min.

10 Intermedio P P: Preparación de 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol

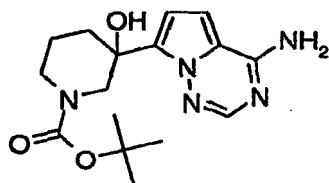


El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 2 del intermedio C y sustituyendo 2-bencil-6-bromo-2H-indazol por 2-bencil-5-bromo-1,3-benzoxazol. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 8,04 (s, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,39-7,27 (m, 5 H), 4,28 (s, 2 H), 1,34 (s, 12 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 336 [M+H]. TR = 4,09 min.

15 Intermedio S S: Preparación de clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

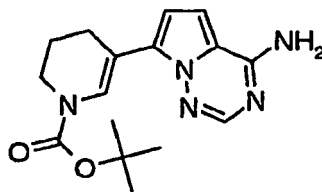


Etapas 1: Preparación de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



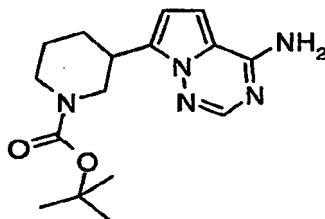
5 A una suspensión agitada del Intermedio B (2,50 g, 9,39 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,98 ml, 23,47 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se añadió gota a gota cloruro de 2-propilmagnesio (2 M en THF; 24,64 ml, 49,29 mmol). La suspensión se echó inmediatamente en la solución. La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se añadió en una porción 1-Boc-3-piperidona (3,51 g, 17,60 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía DISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 2,77 g (71%) del producto deseado. EN-EM m/z 334,08 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 0,97.

Etapa 2: Preparación de 5-(4-aminopirrololo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de *terc*-butilo

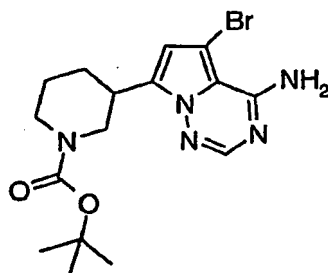


15 A una solución enfriada (0 °C) de 3-(4-aminopirrololo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,77 g, 8,31 mmol) en piridina (55 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,35 ml, 14,1 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se concentró a sequedad. El sólido en bruto se trituró con 3:1 de EtOAc/hexanos y después con MeOH, proporcionando 2,09 g (76%) del producto deseado. EN-EM m/z 316,04 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,50.

Etapa 3: Preparación de 3-(4-aminopirrololo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

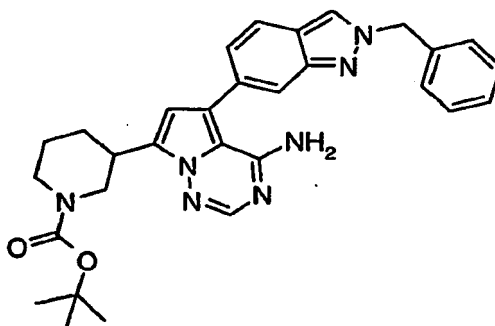


20 A un matraz seco purgado con N₂ se le añadió óxido de platino (IV) (150 mg, 0,66 mmol) seguido de 5-(4-aminopirrololo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,09 mg, 6,63 mmol) en forma de una solución en ácido acético (60 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 64 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® aclarando con ácido acético y EtOH. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad, proporcionando 1,60 g (76%) del producto deseado. EN-EM m/z 318,22 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,43.

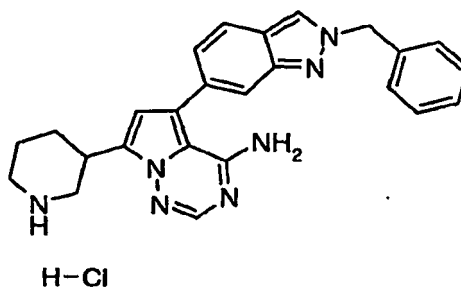
Etapa 4: Preparación de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 A una solución enfriada (-20 °C) de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (891 mg, 2,81 mmol) en DMF (8,7 ml) y ácido acético (7,0 ml) y se añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (401 mg, 1,40 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó en agitación a -20 °C durante 90 min. La reacción se interrumpió con la adición de K₂CO₃ acuoso al 5% (20 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, proporcionando 1,07 g (96%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 396,06 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,05.

10 Etapa 5: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



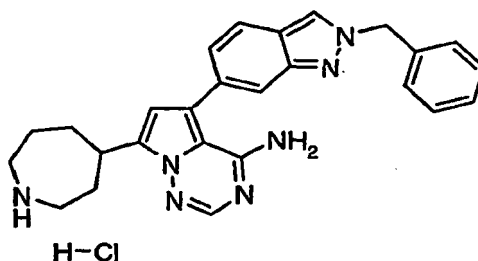
15 A una mezcla agitada desgasificada de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 3,03 mmol), el Intermedio C (1,52 g, 4,54 mmol), Na₂CO₃ (963 mg, 9,08 mmol) y H₂O (4,5 ml) en DMF (27 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (350 mg, 0,30 mmol). La reacción se calentó (110 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y H₂O (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 1,4 g (75%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 524,26 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,16.

Etapa 6: Preparación del compuesto del título

25 A una suspensión de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en MeOH (8 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 17 h. La mezcla

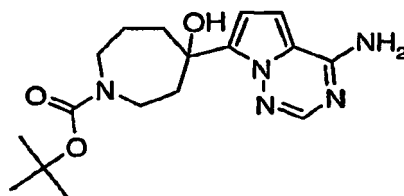
se concentró a sequedad, proporcionando 1,5 g (100%) del producto deseado. EN-EM m/z 424,21 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,21.

Intermedio T T: Preparación de clorhidrato de 7-azepan-4-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



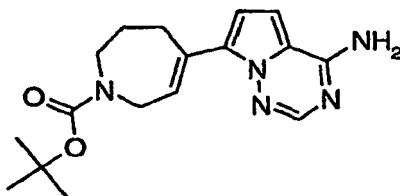
5

Etapla 1: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-hidroxi-azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo



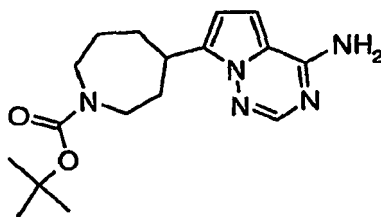
A una suspensión agitada del Intermedio B (2,00 g, 9,39 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,38 ml, 18,78 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se puso en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2-propilmagnesio (2 M en THF; 19,71 ml, 39,43 mmol). La suspensión se echó inmediatamente en la solución. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se puso en un baño de hielo y se añadió en una porción éster *terc*-butílico del ácido 4-oxazepano-1-carboxílico (3,00 g, 14,1 mmol). El baño de hielo se retiró de nuevo y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 2,55 g (78%) del producto deseado. EN-EM m/z 348,32 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,18.

Etapla 2: Preparación de 5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo

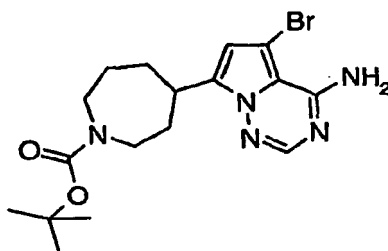


A una solución enfriada (0 °C) de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-hidroxi-azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,45 g, 7,05 mmol) y trietilamina (2,95 ml, 21,2 mmol) en CH_2Cl_2 (49 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,99 ml, 14,1 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con H_2O (40 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando 1:1 de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 1,66 g (72%) del producto deseado. EN-EM m/z 330,11 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,47.

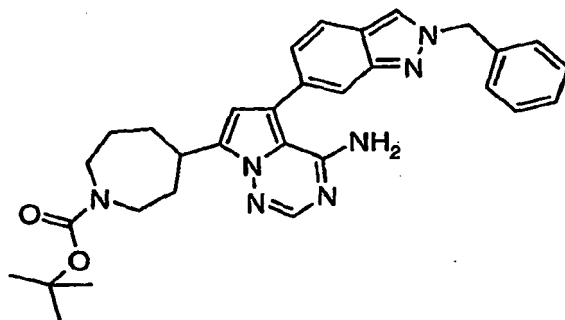
25

Etapa 3: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 A un matraz seco purgado con N₂ se le añadió óxido de platino (IV) (114 mg, 0,50 mmol) seguido de 5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,66 mg, 5,04 mmol) en forma de una solución en ácido acético (25 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Se añadió más cantidad de óxido de platino (IV) (114 mg, 0,50 mmol) y la reacción continuó agitándose en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® aclarando con ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 200 ml) y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 1,44 g (86%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 332,11 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,46.

Etapa 4: Preparación de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

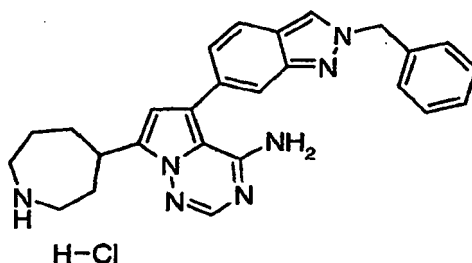
15 A una solución enfriada (-20 °C) de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,44 g, 4,35 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) se le añadió en 4 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (621 mg, 2,17 mmol) durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 4 h. La reacción se interrumpió con la adición K₂CO₃ acuoso al 5% (20 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con K₂CO₃ acuoso al 5% (25 ml) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, proporcionando 1,74 g (98%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 411,91 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,92.

Etapa 5: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 A una mezcla agitada y desgasificada de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)cicloheptanocarboxilato de *terc*-butilo (740 mg, 1,80 mmol), el Intermedio C (904 mg, 2,71 mmol), Na₂CO₃ (573 mg, 5,41 mmol) y H₂O (2,7 ml) en DMF (14 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (208 mg, 0,18 mmol). La reacción se calentó (110 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y H₂O (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se

purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 882 mg (91%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM m/z 537,67 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 3,32.

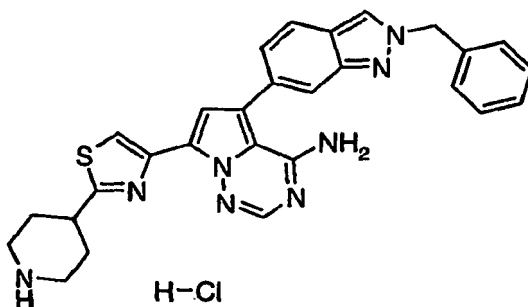
Etapa 6: Preparación del compuesto del título



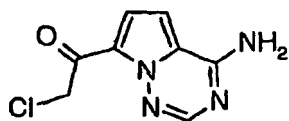
5

A una solución de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo en MeOH (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad, proporcionando 924 mg (100%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. CL-EM $[M+H]^+$ = 438,28, TR = 2,10 min.

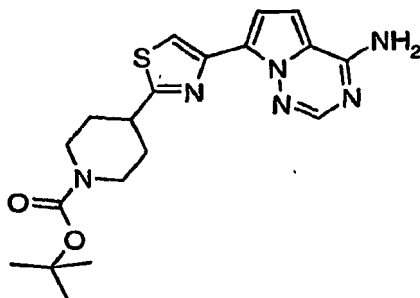
10 Intermedio U U: Preparación de clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



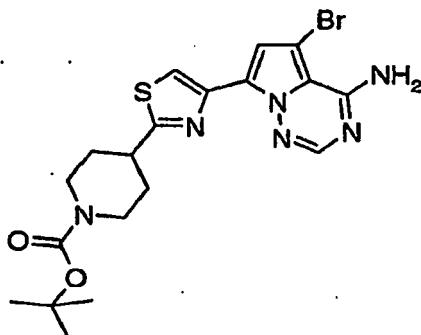
Etapa 1: Preparación de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanona



- 15 A una suspensión agitada del Intermedio B (3,00 g, 14,08 mmol) en THF (50 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (3,57 ml, 28,16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se puso en un baño de agua-hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2-propilmagnesio (2 M en THF; 29,6 ml, 59,14 mmol). La suspensión se echó inmediatamente en la solución. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se puso en un baño de hielo y se añadió en una porción 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (2,91 g, 21,12 mmol). El baño de hielo se retiró de nuevo y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y se añadió EtOAc (200 ml). El sólido no disuelto se recogió por filtración, proporcionando 636 mg (21%) del producto deseado. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El sólido en bruto se trituró con EtOAc, proporcionando 1,62 g más (55%) del producto deseado, para un rendimiento combinado de 2,26 g (76%). EN-EM m/z 211,47 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 1,67.
- 20
- 25

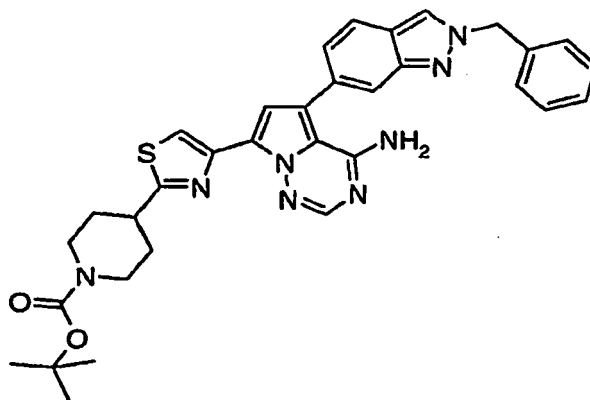
Etapa 2: Preparación de 4-[4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una mezcla de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetana (500 mg, 2,37 mmol) en EtOH (12,5 ml) se le añadió 4-aminocarbotiil)tetrahidropiridin-1 (2 H)-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 2,37 mmol). La mezcla se agitó a 78°C durante 4,5 h, después se dejó enfriar a ta y en agitación durante una noche. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 914 mg (96%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 400,94 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,12.

Etapa 3: Preparación de 4-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

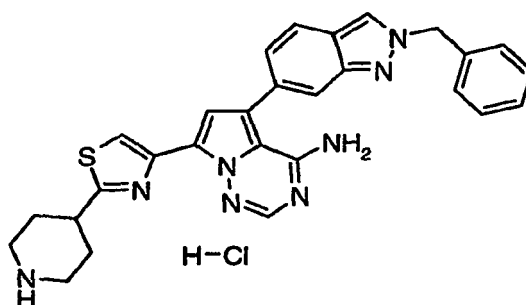
15 A una solución enfriada (-20 °C) de 4-[4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (914 mg, 2,28 mmol) en DMF (12,6 ml) y AcOH (5 ml) se le añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (326 mg, 1,14 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con la adición de K₂CO₃ acuoso al 5% (50 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50% al 75% en hexanos, proporcionando 596 mg (54%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 480,85 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,45.

Etapa 4: Preparación de 4-[4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



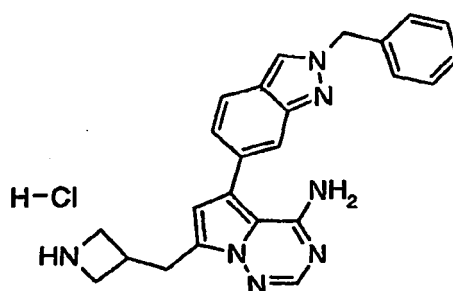
- 5 A una mezcla agitada desgasificada de 4-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (596 mg, 1,24 mmol), el Intermedio C (623 mg, 1,87 mmol), Na₂CO₃ (395 mg, 3,73 mmol) y H₂O (1,9 ml) en DMF (10,5 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (143 mg, 0,12 mmol). La reacción se calentó (110 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en
- 10 bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 586 mg (78%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 607,00 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,50.

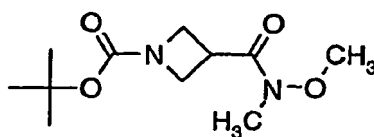
Etapa 5: Preparación del compuesto del título



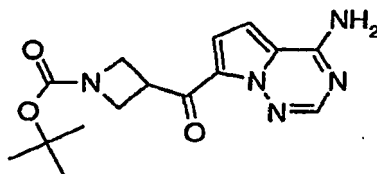
- 15 A una solución de 4-[4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (586 mg, 0,97 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró, proporcionando 577 mg (100%) del producto deseado, que se usó sin caracterización adicional.

- 20 Intermedio V V: Preparación de clorhidrato de 7-(azetidín-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



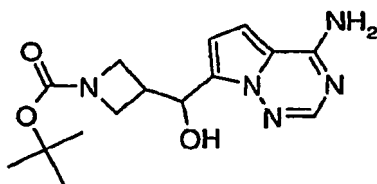
Etapa 1: Preparación de 3-[metoxi(metil)carbamoil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (2,00 g, 9,94 mmol) en THF (50 ml) se le añadió EDCI (2,10 g, 10,93 mmol), HOBt (1,48 g, 10,93 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (5,19 ml, 29,82 mmol). La mezcla se agitó a *ta* durante 15 min. Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,16 g, 11,93 mmol) y la agitación continuó durante 64 h. La reacción en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando 3:1 de etilo/hexanos, proporcionando 2,4 g (99%) del producto deseado, que se usó sin caracterización adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-[(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazín-7-il)carbonil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

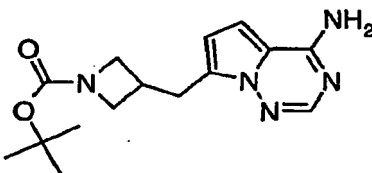
10 A una suspensión agitada del Intermedio B (1,30 g, 6,08 mmol) en THF (31 ml) se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (1,54 ml, 12,15 mmol). La mezcla se agitó a *ta* durante 3 h y se añadió gota a gota cloruro de 2-propilmagnesio (2 M en THF; 12,76 ml, 25,52 mmol). La suspensión se echó inmediatamente en la solución. La mezcla se agitó a *ta* durante 2 h y se añadió en una porción 3-[metoxi(metil)carbamoil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,93 g, 7,90 mmol). La reacción se agitó a *ta* durante 16 h. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se dejó calentar a *ta* y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 1,6 g (83%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 318,14 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,58.

15

Etapa 3: Preparación de 3-[(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazín-7-il)(hidroxi)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

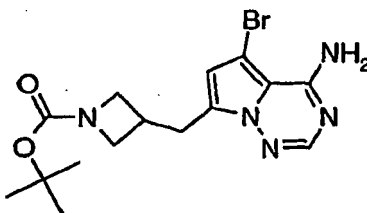
20 A una solución de 3-[(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazín-7-il)carbonil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 4,25 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió borohidruro sódico (644 mg, 17,01 mmol). La mezcla se agitó a 78°C durante 2 h. La reacción se interrumpió con la adición de H₂O (20 ml). El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 1,0 g (74%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 320,16 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,02.

25

Etapa 4: Preparación de 3-[(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazín-7-il)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

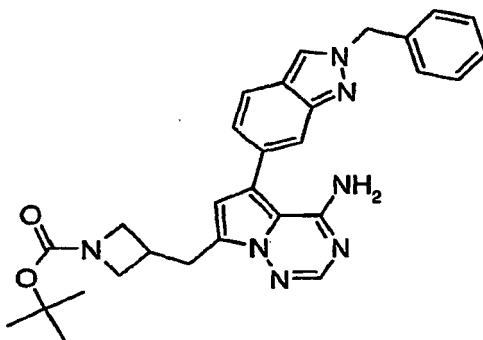
A una solución enfriada (0 °C) de 3-[(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)(hidroxi)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 4,25 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió gota a gota TFA (3,7 ml, 47,54 mmol) seguido de trietilsilano (3,80 ml, 23,77 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 17 h. Se añadió más cantidad de TFA (1,8 ml) y trietilsilano (1,9 ml) y la mezcla continuó en agitación a ta durante 22 h. La reacción se concentró a sequedad. A una solución del residuo en THF (10 ml) se le añadieron Na₂CO₃ acuoso 2 M (36 ml, 71,32 mmol) y carbonato de di-terc-butilo (713 mg, 3,27 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (25 ml) y el sólido se retiró por filtración. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 259 mg (29%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 304,02 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,35.

Etapa 5: Preparación de 3-[(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

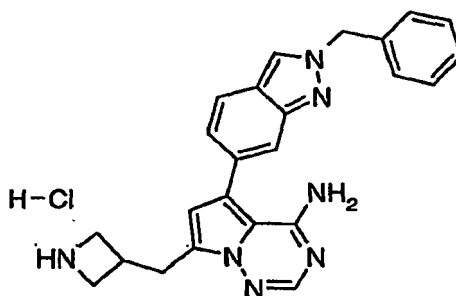


A una solución enfriada (-20 °C) de 3-[(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 1,07 mmol) en DMF (5 ml) y AcOH (1 ml) se le añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (153 mg, 0,54 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a -20 °C durante 3 h. Se añadió K₂CO₃ acuoso (5%, 20 ml) y la mezcla se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, proporcionando 397 mg (97%) del producto deseado, que contenía impurezas especulares. EN-EM *m/z* 382,08 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,05.

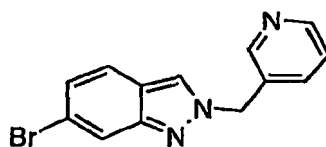
Etapa 6: Preparación de 3-[(4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



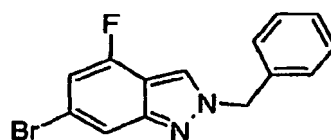
A una mezcla agitada y desgasificada de 3-[(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (397 mg, 1,04 mmol), el Intermedio C (521 mg, 1,56 mmol), Na₂CO₃ (330 mg, 3,12 mmol) y H₂O (1,6 ml) en DMF (10 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (120 mg, 0,10 mmol). La reacción se calentó (110 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 500 mg (80%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 510,19 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,16.

Etapa 7: Preparación del compuesto del título

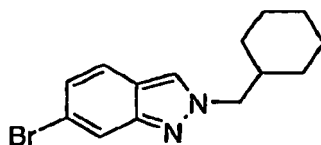
5 A una suspensión de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,98 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h. Se añadió más cantidad de HCl 4 M en dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, proporcionando 481 mg (100%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas EN-EM m/z 410,27 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,05.

Intermedio W W: Preparación de 6-bromo-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-3-amina

10 A una mezcla de 6-bromo-1H-indazol (2 g, 10,15 mmol) y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (5,29 g, 20,31 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió una solución de trietilamina (2,83 ml, 20,30 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. Después, la mezcla se calentó a 150 °C durante 3 días. La suspensión de color rosa claro se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo espumoso de color rosa resultante se purificó usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 35-100%-hexanos. CL-EM $[M+H]^+$ = 288,3, 290,1, TR = 1,47 min.

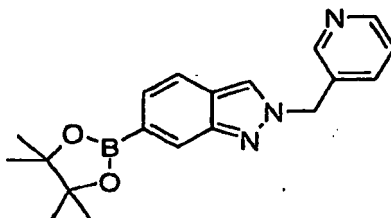
Intermedio X X: 2-bencil-6-bromo-4-fluoro-2H-indazol

20 Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (0,5 g, 2,26 mmol) y bromuro de bencilo (0,55 g, 3,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. A la mezcla se le añadieron DMF (5 ml) y NaHCO₃ (0,95 g, 11,28 mmol) y el calentamiento continuó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó posteriormente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto (0,25 g, 36%) se aisló usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 0-10% en hexanos. CL-EM $[M+H]^+$ = 305,4, 307,0, TR = 3,81 min.

Intermedio Y Y: Preparación de 6-Bromo-2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol

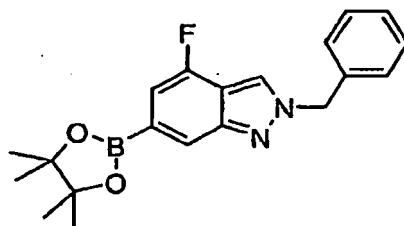
5 A una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (2,0 g, 10,15 mmol) y K_2CO_3 (7,01 g, 50,75 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió bromuro de ciclohexilmetilo (3,67 g, 20,30 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y $NaHCO_3$ acuoso saturado, después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto (0,97 g, 32%) se aisló usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 0-15% en hexanos. CL-EM $[M+H]^+$ = 293,3, 295,1, TR = 4,04 min.

Preparación de 2-(piridin-3-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



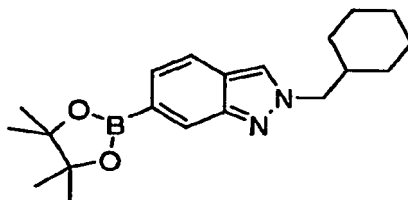
10 Una solución de 6-bromo-2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol (1,07 g, 3,71 mmol), bis(pinacolato)-diboro (1,41 g, 5,57 mmol) y KOAc (1,09 g, 11,14 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó durante 5 min, después se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH_2Cl_2 (0,09 g, 0,111 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se purificó usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 50-100% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron, dando el producto en forma de un sólido de color amarillo (0,89 g, 72%). CL-EM $[M+H]^+$ = 336,2, TR = 2,39 min.

15 Intermedio Z Z: Preparación de 2-bencil-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol

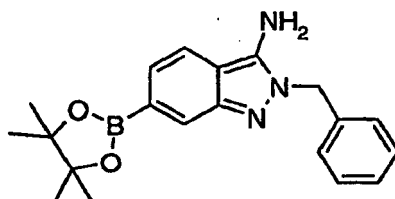
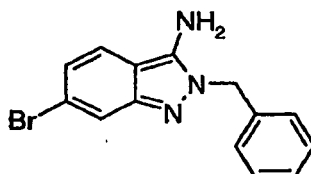


20 Una solución de 2-bencil-6-bromo-4-fluoro-2H-indazol (0,25 g, 819 mmol), bis(pinacolato)-diboro (0,312 g, 1,23 mmol) y KOAc (0,482 g, 4,92 mmol) en DMSO (8 ml) se desgasificó durante 5 min, después se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH_2Cl_2 (0,02 g, 0,025 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se vertió en agua (200 ml), se agitó durante 10 min y la mezcla se filtró a través de Celite®. El residuo se purificó usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 0-40% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron, dando el producto (0,26 g, 90%). CL-EM $[M+H]^+$ = 353,3, TR = 3,99 min.

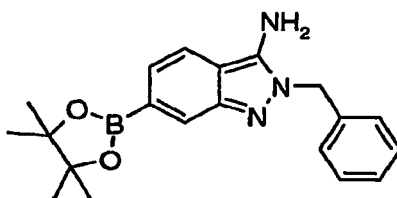
25 Intermedio A A A: Preparación de 2-(ciclohexilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



30 Una solución de 6-bromo-2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol (1,08 g, 3,67 mmol), bis(pinacolato)-diboro (1,40 g, 5,51 mmol) y KOAc (1,08 g, 11,02 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó durante 5 min, después se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH_2Cl_2 (0,09 g, 0,11 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se pasó a través de una capa de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 25% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron, dando el producto en forma de un sólido ceroso de color blanco (1,15 g, 92%). CL-EM $[M+H]^+$ = 341,3, TR = 3,82 min.

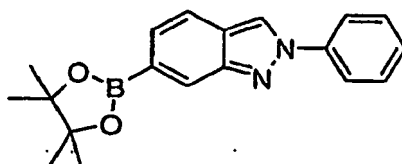
Intermedio BBB: Preparación de 2-Bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-ilaminaEtapa 1: Preparación de 2-Bencil-6-bromo-2H-indazol-3-ilamina

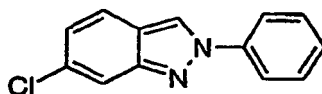
- 5 En un matraz seco cargado con 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5,0 g, 22,5 mmol) en n-butanol (60 ml) se añadió una solución de clorhidrato de bencilhidrazina (17,56 g, 90 mmol, 4,0 equiv.) y diisopropiletamina (32,1 ml, 184,48 mmol, 8,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 días. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO®
- 10 (gradiente de EtOH del 5 al 60%/DCM) y las fracciones que contenían el producto se concentraron, dando 3,4 g (50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,63 (dd, 1H), 7,37 a 7,30 (m, 4H), 7,20 a 7,16 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,02 (s ancho, 2H); EN-EM *m/z* 302,3/304,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,34.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

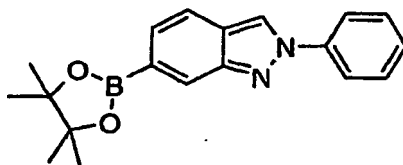
- 15 Este compuesto se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (Intermedio C, etapa 2), usando 2-bencil-6-bromo-2H-indazol-3-ilamina en lugar de 2-bencil-6-bromo-2H-indazol. RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,63 a 7,29 (m, 3H), 7,29 a 7,17 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 3,88 (s ancho, 2H), 1,36 (s, 12H).

- 20 Intermedio C C C: 2-Fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



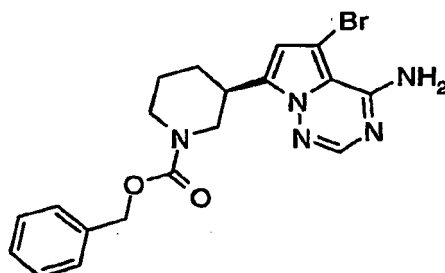
Etapa 1: Preparación de 6-Cloro-2-fenil-2H-indazol

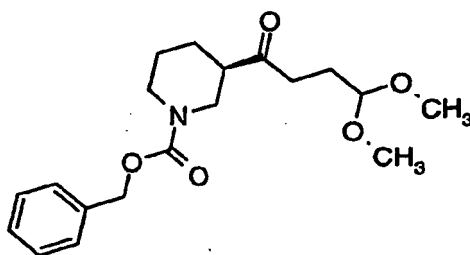
Se suspendió 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (1,86 g, 10,0 mmol) en 5 ml de etanol y se añadió anilina (0,91 ml, 10,0 mmol). Se formó una solución rápidamente, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y la mezcla se dejó enfriar con agitación suave. Cuando la cristalización comenzó, la agitación se detuvo y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se puso en un frigorífico a 0 °C durante 2 horas. El sólido cristalino de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y se secó al vacío durante 1 hora, dando 2,42 g (93%) de la imina en forma de un sólido cristalino de color amarillo. Este material se mezcló con trietilfosfito (5,1 ml, 30 mmol), se calentó en una atmósfera de N₂ a 150 °C durante 2 horas y se enfrió a ta. La mezcla se vertió en 40 ml de etanol, se añadieron cuidadosamente 10 ml de NaOH 4 N y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de color pardo resultante se diluyó con -150 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua hasta que el filtrado fue transparente. El sólido recogido se secó al vacío (40 °C) durante 1,5 h, proporcionando 1,76 gramos de un sólido de color castaño que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,10 (m, 1H). EN-EM *m/z* 229,2, 231,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,62.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título.

Un matraz de 3 bocas de 100 ml se cargó con el producto de la etapa 1 (641 mg, 2,80 mmol) y se lavó abundantemente con N₂. Se añadió dioxano (14 ml) y la mezcla se desgasificó por un procedimiento de purga de vacío/lavado abundante con N₂. Este procedimiento se repitió 2 veces más. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (77 mg, 0,084 mmol) y triciclohexilfosfina (56 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron secuencialmente KOAc (825 mg, 8,41 mmol) y bispinacolatodiborano (783 mg, 3,08 mmol). La mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 80 °C y la agitación continuó durante 4 h. La mezcla se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 50 ml de hexanos, se agitó vigorosamente durante 5 minutos y después se filtró a través de una capa de Celite®. La capa de Celite® se lavó con hexanos hasta que el filtrado quedó incoloro (-100 ml). El filtrado se concentró al vacío, dando un aceite espeso de color pardo. Este aceite se recogió en -10 ml de hexanos y se calentó suavemente en un baño de agua a 40 °C hasta que se obtuvo una solución. La mezcla se dejó en reposo a ta y comenzaron a formarse cristales en el fondo del matraz. Se dejó en reposo durante una noche. El matraz se puso en un congelador durante 6 horas y los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos fríos y se secaron al aire, dando 620 mg del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 1,26 (s, 12H). EN-EM *m/z* 321,5, 231,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,92.

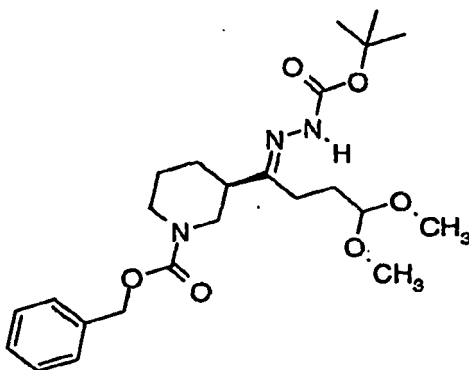
Intermedio D D D: éster bencílico del ácido de (R) 3-(4-amino-5-bromo-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-piperidin-1-carboxílico



Etapa 1: Preparación de éster bencílico del ácido (R) 3-(4,4-dimetoxibutiril)-piperidin-1-carboxílico

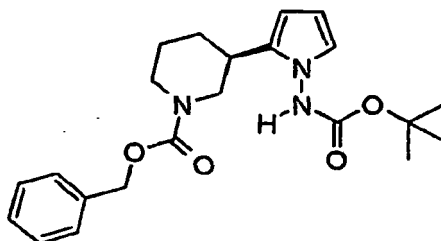
Se pusieron limaduras de magnesio (2,27 g, 93,4 mmol) en un matraz de 3 bocas de 500 ml y se agitó vigorosamente mientras se pasó una corriente de N₂ sobre ellas durante 1,5 horas. Las limaduras se suspendieron en 10 ml de THF y se añadió -1,0 ml de 3-bromopropionaldehído dimetilacetal (previamente se filtró a través de un lecho de alúmina activada). La reacción se inició en -2 minutos. El bromuro restante en 40 ml de THF se añadió gota a gota durante -1 h. La reacción fue ligeramente exotérmica durante la adición y el matraz permaneció caliente durante 15 minutos después de la finalización de la adición de bromuro, después de lo cual la mezcla se puso en un baño de aceite, se calentó a 40 °C durante 1,5 h y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota éster bencílico del ácido (R)-3-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (documento WO200246157) en 40 ml de THF (+10 ml de aclarado) durante 30 minutos y se agitó durante una noche, tiempo durante el cual el baño de hielo se fundió. La mezcla se enfrió de nuevo a <10 °C en un baño de hielo y se inactivo por la adición de 50 ml de H₃PO₄ acuoso 1 M frío, de tal forma que la temp. interna fuera <25 °C. La mezcla se repartió entre 50 ml de H₃PO₄ acuoso 1 M y 100 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 1 x 50 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite transparente que se usó sin purificación adicional (20,40 g). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,54, (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,50-1,24 (m, 2H). EN-EM *m/z* 372,2 [M+Na]⁺, TR de HPLC (min) 3,26

20 Etapa 2: Preparación de éster bencílico del ácido (R) 3-[1-(terc-butoxicarbonil-hidrazono)-4,4-dimetoxi-butil]-piperidin-1-carboxílico



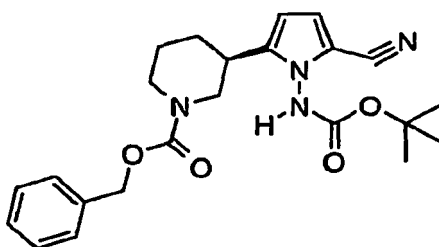
El producto de la etapa 1 (16,32 g, 46,70 mmol) se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂ y se trató con carbazato de terc-butilo (6,48 g, 49,04 mmol) seguido de ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0,44 g, 2,33 mmol) y la mezcla se agitó 4 h. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con 50 ml de Na₂CO₃ ac. 2 M. La fase acuosa se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando un instrumento DISCO® (Red-Sep 330, EtOAc al 30%-100% en hexanos), dando 20,40 g de una aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s a, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (d a, 1H), 3,96 (d a, 1H), 3,20 (m, 6H), 2,88-2,63 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,66, (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,24 (m, 5H). EN-EM *m/z* 463,9 [M+Na]⁺, TR de HPLC (min) 3,67

30 Etapa 3: Preparación de éster bencílico del ácido (R) 3-(1-terc-Butoxicarbonilamino-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



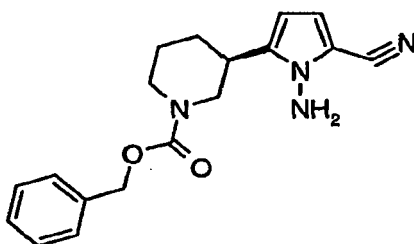
El producto de la etapa 2 (20,25 g, 43,68 mmol) se disolvió en 125 ml de AcOH, se agitó a 40 °C durante 8 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se extrajo con 50 ml de agua, 2 x 100 ml de Na₂CO₃ ac. 2 M y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₂. La mezcla se filtró a través de un lecho 1" x 4" de SiO₂ (humedecido previamente con EtOAc), el lecho se lavó con 300 ml de EtOAc y el filtrado se concentró al vacío, dando los compuestos del título en forma de un jarabe de color pardo claro que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s a, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 6,59 (d, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,15-4,92 (m, 2H), 4,13 (d a, 1H), 3,99 (d a, 1H), 2,91-2,60 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,74-1,62, (m, 1H), 1,42 (s, 12H). EN-EM *m/z* 400,0 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,93

10 Etapa 4: Preparación de éster bencílico del ácido (R) 3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



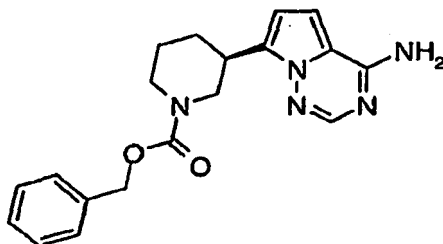
El producto de la etapa 3 (12,00 g, 30,04 mmol) se disolvió en 90 ml de acetonitrilo y se enfrió en un baño de hielo/isopropanol/hielo seco a ~ -10 °C. Se añadió gota a gota una solución de clorosulfonilisocianato (2,87 ml, 33,04 ml) en 10 ml de acetonitrilo manteniendo la temp. interna a < -10 °C (~30 minutos). Se formó un precipitado, la suspensión se agitó durante 4 h y después se añadió gota a gota DMF (manteniendo la temp. interna a < -10 °C) y la agitación continuó durante 2 horas, tiempo durante el cual la reacción se calentó a 0 °C (el precipitado se disolvió) y después a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo picado (500 g) y Na₂CO₃ ac. 2 M (25 ml) y EtOAc (300 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con 1 x 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido espumoso de color amarillo (12,20 g). El sólido se purificó usando un instrumento ISCO® (RediSep 120, EtOAc al 35-100%/hexanos, 2 lotes). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, dando 7,13 g del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (45% de e.e.). Este material se purificó adicionalmente por HPLC quiral (usando una columna de 2 pulgadas por 250 mm rellena con una fase de carga OJ; (3-1 de MeOH-EtOH) al 5%, Hexano al 95% y TFA al 0,1%), proporcionando 4,64 g del compuesto del título (>98% de e.e.). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,42-7,24 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,13 (dd, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,77, (m, 1H), 1,74 (m, 1H) 1,60-1,29 (m, 10H). EN-EM *m/z* 424,8 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,78.

25 Etapa 5: Preparación de éster bencílico del ácido (R) 3-(1-amino-5-ciano-1H-pirrol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



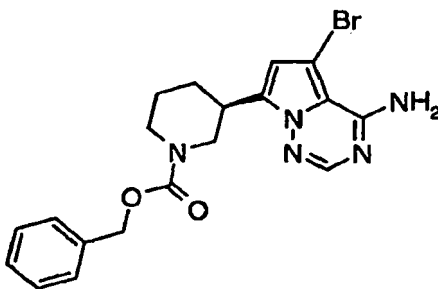
El producto de la etapa 4 (4,64 g, 10,93 mmol) se disolvió en 20 ml de MeOH y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (27 ml, 109,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. El lote se retiró, la mezcla se agitó durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ ac. 2 M, agua y salmuera (50 ml cada vez), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite que se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante una noche, proporcionando el compuesto del título (3,57 g) en forma de un vidrio parcialmente solidificado. Este material se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,92 (d, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,00-2,75 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,69, (m, 1H), 1,43 (m, 2H). EN-EM *m/z* 325,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,45.

Etapa 6: Preparación de éster bencilico del ácido (R) 3-(4-amino-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-piperidin-1-carboxílico



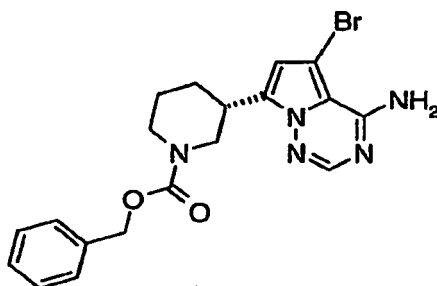
El producto de la etapa 5 (3,57 g, 11,00 mmol) se disolvió en 40 ml de n-BuOH y se trató con acetato de formamidina (11,48 g, 110,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h después de lo cual se añadieron 2,75 g más (26,4 mmol) de acetato de formamidina. El calentamiento continuó durante 1,5 h y después la reacción se dejó enfriar a ta durante una noche. La mezcla de reacción de color negro se filtró a través de Celite® y el lecho de Celite® se lavó con 100 ml de EtOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y 3 x 75 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, Na₂CO₃ ac. 2 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron a través de un lecho 1" (p) por 4" (a) de SiO₂ (humedecido previamente con EtOAc) y el lecho se lavó con -500 ml de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante 2 h, dando el compuesto del título en formar de un sólido de color amarillento pardo (3,60 g). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s a, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,2 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 2,03, (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 1H). EN-EM *m/z* 352,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,49.

Etapa 7: Preparación del compuesto del título



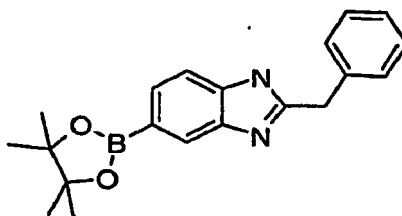
El producto de la etapa 6 (3,59 g, 10,22 mmol) se disolvió en 40 ml de DMF y se enfrió en un baño de hielo/isopropanol/hielo seco a -20 °C y se añadió en 4 porciones iguales 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,46 g, 5,11 mmol) 15 minutos después. La mezcla se agitó durante 10 minutos después de la última adición y se inactivó por la adición a una mezcla de hielo (400 g), Na₂SO₃ acuoso saturado (20 ml) y Na₂CO₃ ac. 2 M (20 ml) y se dejó que la mezcla alcanzase la ta y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó en una estufa de vacío hasta que se obtuvo un peso constante. El compuesto del título (4,28 g) se obtuvo en forma de un sólido de flujo libre. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 5,06 (s a, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,12-2,83 (m, 3H), 1,99, (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 1H). EN-EM *m/z* 430,1, 432,0 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,98.

Intermedio E E E: éster bencílico del ácido (S)-3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-piperidin-1-carboxílico

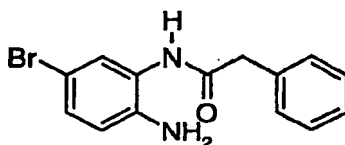


- 5 Usando las mismas condiciones que se han usado en la preparación del Intermedio D D D, excepto partiendo de éster bencílico del ácido (S)-3-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (documento WO0246157), se preparó el compuesto del título. La RMN ¹H, el espectro EN-EM y el TR de HPLC fueron idénticos en todos los casos al isómero (R) correspondiente.

Intermedio F F F: Preparación de 2-bencil-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol

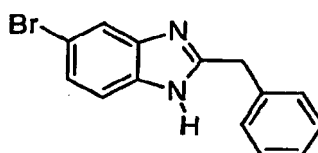


- 10 Etapa 1: Preparación de N-(2-amino-5-bromofenil)-2-fenilacetamida

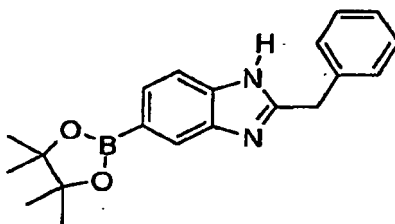


- 15 Una mezcla de 4-bromo-o-fenildiamina (4,18 g, 22,35 mmol), ácido fenil acético (3,04 g, 22,35 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (3,99 g, 24,58 mmol) en DCM (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto (3,64 g, 53%) se aisló por cromatografía en columna (acetato de etilo al 33% en hexanos). CL-EM [M+H]⁺ = 306,1, TR = 3,66 min

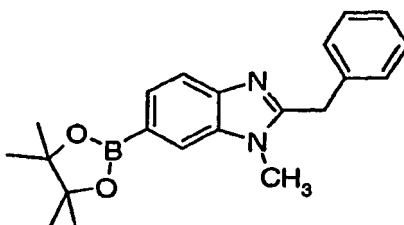
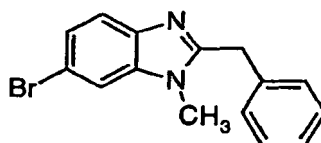
Etapa 2: Preparación de 2-bencil-5-bromo-1H-bencimidazol



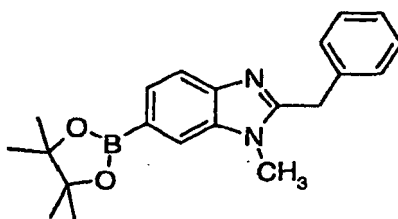
- 20 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 gotas) a una solución de N-(2-amino-5-bromofenil)-2-fenilacetamida (4,10 g, 13,44 mmol) en metanol (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se concentró y se recogió en DCM. A la suspensión se le añadió en porciones bicarbonato sódico sólido, la mezcla se agitó durante 30 min y se añadió agua (20 ml). La fase orgánica se aisló y se secó sobre Na₂SO₄. El producto (3,2 g, 82%) se aisló por purificación por cromatografía en columna (hexanos al 50% en acetato de etilo). CL-EM [M+H]⁺ = 288,5, TR = 2,11 min

Etapa 3: Preparación de 2-bencil-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol

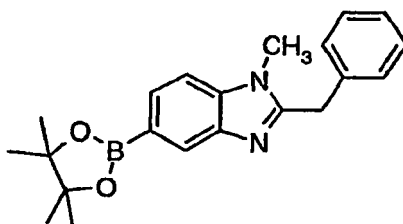
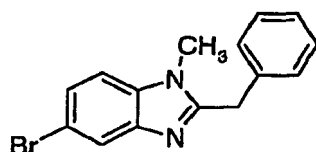
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 1 de la preparación 5-(2-etil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y usando 2-bencil-5-bromo-1H-bencimidazol (120 mg).

5 Intermedio G G G: Preparación de 2-bencil-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazolEtapa 1: Preparación de 2-bencil-6-bromo-1-metil-1H-bencimidazol

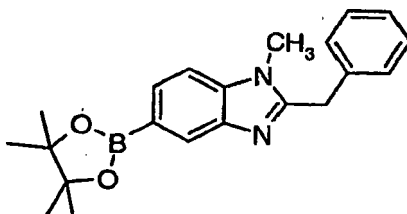
- 10 Se añadió KOH en polvo (5,25 g, 93,50 mmol) a una solución agitada de 2-bencil-5-bromo-1H-bencimidazol (5,37 g, 18,70 mmol) en acetona (100 ml), después de 10 min, se añadió yodometano (1,28 ml, 20,57 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h y se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recogió en DCM y hexanos y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró y el residuo oleoso se recogió en hexanos y se agitó durante aproximadamente 1 h. El sólido resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con hexanos y se secó (2,0 g, 34%). CL-EM [M+H]⁺ = 302,1, TR = 2,47 min.

15 Etapa 2: Preparación de 2-bencil-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol

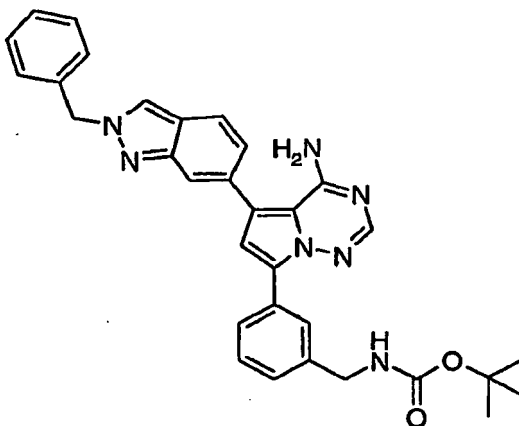
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 1 de la preparación 5-(2-etil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y usando 2-bencil-6-bromo-1-metil-1H-bencimidazol, se aislaron 270 mg, (42%) del producto deseado.

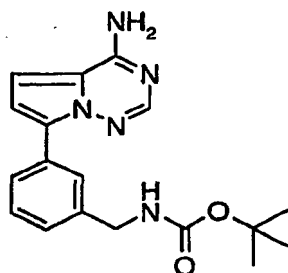
Intermedio H H H: Preparación de 2-bencil-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazolEtapa 1: Preparación de 2-bencil-5-bromo-1-metil-1H-bencimidazol

- 5 Se añadió KOH en polvo (5,25 g, 93,50 mmol) a una solución agitada de 2-bencil-5-bromo-1H-bencimidazol (5,37 g, 18,70 mmol) en acetona (100 ml), después de 10 min, se añadió yoduro de metilo (1,28 ml, 20,57 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h y se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recogió en DCM y hexanos y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos y se secó en una bomba de alto vacío, dando un sólido de color blanquecino (2,07 g, 37%). CL-EM [M+H]⁺ = 302,1, TR = 2,47 min
- 10

Etapa 2: Preparación de 2-bencil-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol

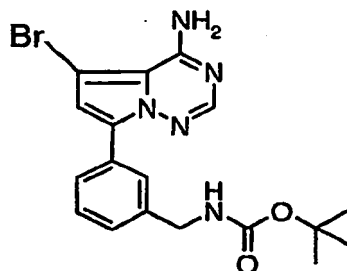
- 15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 1 de la preparación 5-(2-etil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y usando 2-bencil-5-bromo-1-metil-1H-bencimidazol, se aislaron 1,83 g, (77%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 349,3, TR = 2,62 min.

Intermedio III: Preparación de éster terc-butílico del ácido {3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-carbámico

Etapa 1. Preparación de éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-bencil]-carbámico

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-carbámico (7 g, 21 mmol) en DME (100 ml), se le añadieron 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (2,5 g, 11,7 mmol), PdCl₂(dppf) complejado con CH₂Cl₂ (850 mg, 1,2 mmol) y Na₂CO₃ 2 N (12 ml). La mezcla se desgasificó durante 20 min y después se calentó a 80 °C durante 23 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, y la fase orgánica se separó y se secó. La cromatografía Biotage® (EtOAc al 50-100%) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino de 2,6 g (76%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80-7,50 (m, 6 H), 7,20-7,0 (m, 3 H), 4,80 (s, 2 H), 1,30 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 339 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,41.

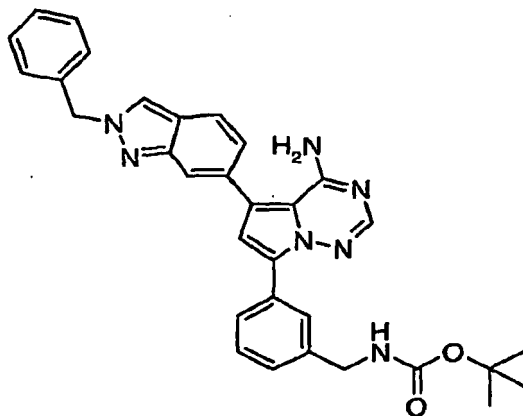
10

Etapa 2. Preparación de éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-bencil]-carbámico

15 A una solución de éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-bencil]-carbámico (3,3 g, 9,7 mmol) en THF (73 ml) enfriada a -20 °C (isopropanol/hielo/CO₂), se le añadió en cuatro porciones 2,5-dibromo-4,4-dimetil-ciclopentano-1,3-diona (1,4 g, 4,9 mmol) durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación a -20 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución de tiosulfato sódico (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage®, dando el producto deseado de 3 g (72%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80-7,7 (m, 3 H), 7,5 (m, 2 H), 7,2 (m, 2 H), 4,0 (m, 2 H), 1,5 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 420 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,91.

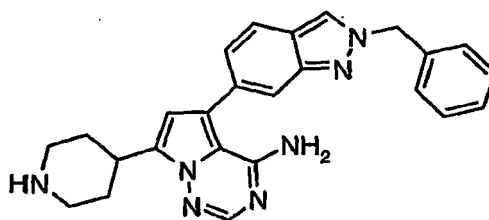
20

Etapa 3. Preparación de éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-bencil]-carbámico

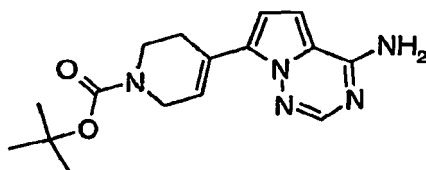


5 A una solución de éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-bencil]-carbámico (2,65 g, 6,1 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (3,26 g, 9,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (700 mg, 0,6 mmol) y Na₂CO₃ 2 N (12 ml). La mezcla se desgasificó durante 20 min y después se calentó a 150 °C en un reactor para microondas durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc/H₂O y la fase orgánica se separó y se secó. La cromatografía Biotage® (EtOAc al 50-100%) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino de 2,6 g (76%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,10 (d, 2 H), 0,9 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 561,34 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 4,06.

Ejemplo 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



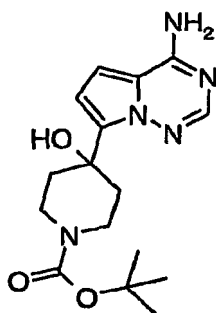
Etapa 1: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



15 A una suspensión agitada del Intermedio B (523 mg, 2,46 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Eastwood, P. R. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3705) (950 mg, 3,07 mmol), y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (180 mg, 0,25 mmol) en DME desgasificado (18 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 3,7 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 584 mg (75%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (s, 1 H), 7,68 (s a, 2 H), 6,97 (s a, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,66 (d, 1H), 4,07-4,00 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,56-2,50 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 316,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,31.

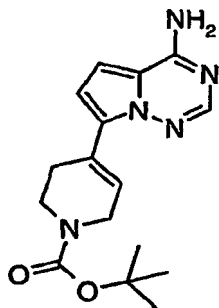
Síntesis alternativa de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa A: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



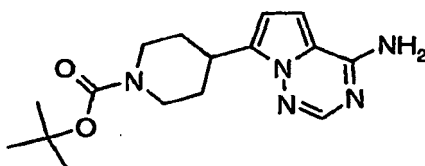
Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (89 ml, 0,70 mol) a una solución agitada de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina en tetrahidrofurano (1,6 l, anhidro) y la agitación continuó durante 3 h. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-propil magnesio (2 M en THF, 740 ml, 1,48 mol). La reacción se calentó a 25 °C, la agitación continuó durante 2 h, después se enfrió de nuevo por debajo de -5 °C y se añadió gota a gota una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil piperidina (91,0 g, 0,68 mol) en THF (1 l). La reacción se continuó durante 18 h a 25 °C, después la mezcla se vertió en hielo-agua agitado vigorosamente (8 l). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 l) y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración al vacío dieron un aceite de color naranja oscuro que se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se indujo la cristalización. Después de enfriar (-10 °C) la mezcla durante varas horas, el producto cristalino se recogió por filtración por succión, se lavó con éter dietílico y se secó, dando un sólido incoloro (61 g, 52%). La purificación del filtrado por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 5%/diclorometano) produjo más cantidad de producto (37 g, 32%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 (s a, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,15 (m a, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,40 (s, 9H). EN-EM m/z = 334,1 [M+H]⁺, TR (min) 2,15.

Etapa B: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



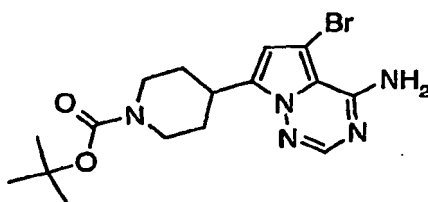
Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (9 ml, 63 mmol) a una mezcla agitada fría (0 °C) que contenía 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (21 g, 63 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (16,5 ml, 94 mmol) en diclorometano (420 ml). La reacción se agitó durante 18 h a 25 °C, después la mezcla se lavó con ácido acético al 10% seguido de agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando un aceite gomoso de color naranja oscuro. El residuo se disolvió en metanol (350 ml) y se añadió un exceso de solución de hidróxido potásico. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y el producto precipitado se recogió por filtración por succión. Los sólidos secados de color amarillo-naranja (19,4 g, 98%) se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 87,91 (s,1H), 7,74 (s a, 2H), 7,03 (s a, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,08 (s a, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).EN-EM m/z = 316,0 [M+H]⁺, TR (min) 2,44.

Etapa 2: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



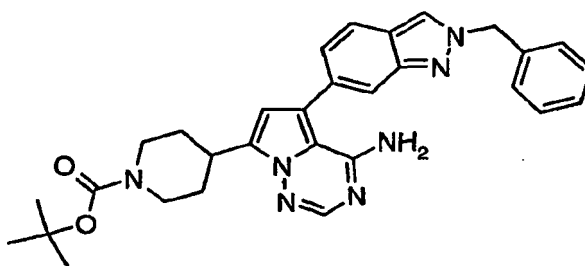
5 A un matraz seco purgado con N₂ se le añadió óxido de platino (IV) (127 mg, 0,56 mmol) seguido de 4-(4-aminopirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (587 mg, 1,86 mmol) en forma de una solución en ácido acético (19 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® aclarando con ácido acético y etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). El producto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 75 ml) y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 610 mg (100%) del producto deseado en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (s, 1 H), 7,57 (s a, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1 H), 1,94 (d, 2 H), 1,55-1,42 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 318,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,21.

Etapa 3: Preparación de 4-(4-amino-5-bromopirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



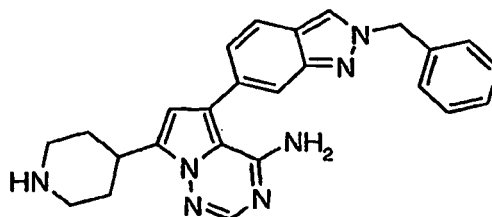
15 A una solución enfriada (-20 °C) de 4-(4-amino-5-bromopirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 2,08 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (297 mg, 1,04 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 1 h. La reacción se interrumpió con la adición de Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 75 al 100% en hexanos, proporcionando 494 mg (60%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1 H), 1,90 (d, 2 H), 1,55-1,42 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 396,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,79.

Etapa 4: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



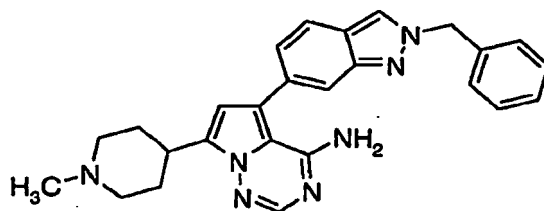
25 A una solución agitada de 4-(4-amino-5-bromopirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (494 mg, 1,25 mmol), el Intermedio C (1,04 g, 1,87 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (144 mg, 0,13 mmol) en DME desgasificado (5,5 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 1,87 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 75% en hexanos, proporcionando 378 mg (58%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,36-7,31 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,13-3,98 (m, 2 H), 3,35-3,25 (m, 1 H), 2,05-1,96 (m, 2 H), 1,63-1,1,50 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 524,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,08.

Etapa 5: Preparación del compuesto del título



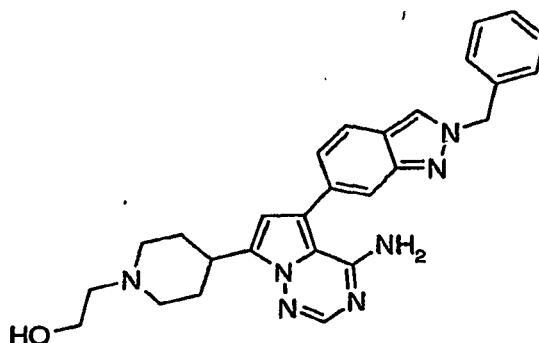
5 A una solución de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó (ta) durante 17 h. La mezcla se hizo básica (pH 9) con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron, proporcionando 299 mg (100%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,36-7,30 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,41 (s a, 1 H), 3,30-3,18 (m, 1 H), 3,07 (d, 2 H), 2,75-2,64 (m, 2 H), 1,97 (d, 2H), 1,68-1,53 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 424,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 0,78.

Ejemplo 2: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(1-metilpiperidin-4-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

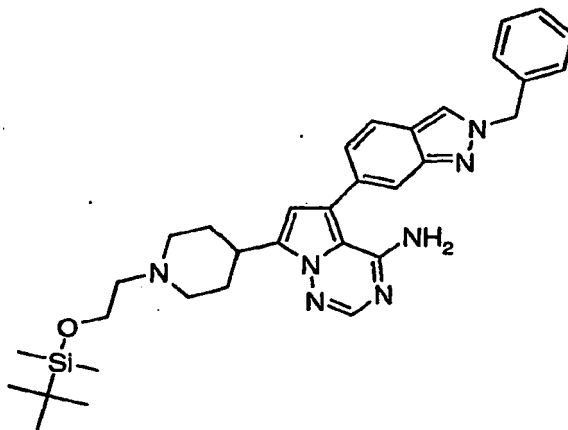


15 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-ylpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió formaldehído (solución al 37% en agua) (80 μl, 1,06 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (113 mg, 0,53 mmol). La reacción se agitó (ta) durante 17 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O (1 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua, obteniendo 13 mg (17%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,37-7,28 (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,11-2,97 (m, 1 H), 2,85 (d, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,04-1,94 (m, 4H), 1,77-1,61 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 438,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,11.

Ejemplo 3: Preparación de 2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]piperidin-1-yl}etanol

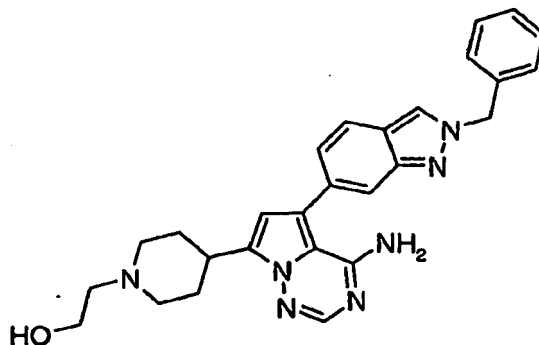


Etapa 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

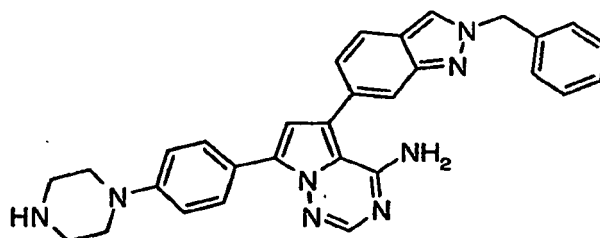
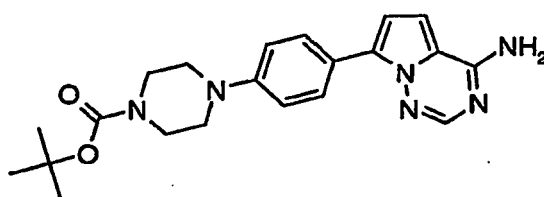


5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (96 mg, 0,23 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (53 μ l, 0,25 mmol), trietilamina (95 μ l, 0,68 mmol) y yoduro sódico (3,4 mg, 0,023 mmol). La reacción se calentó (55 $^{\circ}$ C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (25 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con H₂O (20 ml). La fase acuosa combinada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando acetato de etilo al 100%, proporcionando 39 mg (29%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,38-7,23 (m, 5 H), 7,10 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 3,65 (t, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,98-2,88 (m, 2 H), 2,44-2,36 (m, 2 H), 2,09 (t, 2H), 1,99-2,02 (m, 2 H), 1,73-1,56 (m, 2 H), 0,82 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 582,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,87.

15 Etapa 2: Preparación del compuesto del título



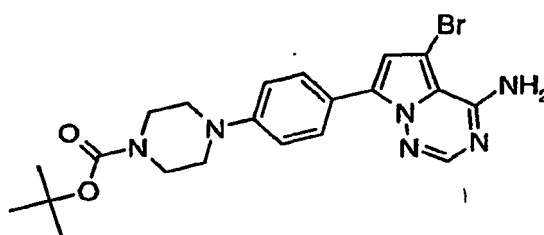
20 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (38 mg, 0,065 mmol) en etanol acuoso al 95% (300 μ l) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (6 μ l). La reacción se agitó (ta) durante 48 h. La mezcla se basificó (pH 9) con la adición de una solución acuosa saturada NaHCO₃ y se evaporó para retirar los volátiles. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se trituró con Et₂O, proporcionando 18 mg (61%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,46-7,33 (m, 5 H), 7,20 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,60-3,51 (m, 2 H), 3,18-3,08 (m, 1 H), 3,06-2,98 (m, 2 H), 2,46 (t, 2 H), 2,14 (t, 2H), 2,02 (d, 2 H), 1,82-1,68 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 468,34 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 0,82.

Ejemplo 4: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperazin-1-ilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapa 1: Preparación de 4-[4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5

A una suspensión agitada de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (801 mg, 3,76 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahidro-1(2H)-pirazinacarboxilato de terc-butilo (2,19 g, 5,64 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (275 mg, 0,38 mmol) en DME desgasificado (25 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 5,6 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® usando acetato de etilo para aclararla. El filtrado se lavó con agua (75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 1,22 g (74%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94-7,88 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,65 (s a, 2 H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (d, 1 H), 3,51-3,42 (m, 4 H), 3,19-3,11 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 395,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,52.

15

Etapa 2: Preparación de 4-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

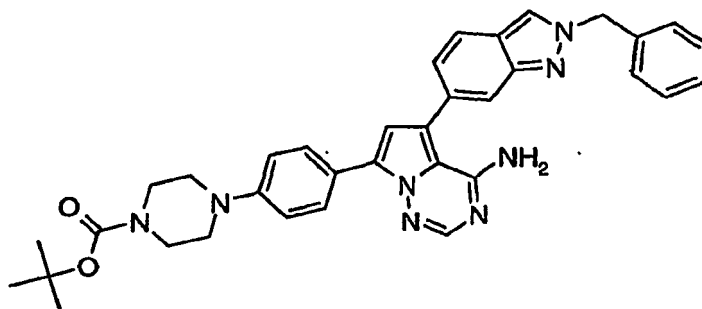
20

A una solución enfriada (-20 °C) de 4-[4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió en cuatro porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (435 mg, 1,21 mmol) durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 3 h. La reacción se interrumpió con la adición Na₂SO₃ acuoso saturado (20 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 75% en hexanos. El RMN ¹H indicó la presencia de subproducto de hidantoína residual, por lo tanto, el material se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y K₂CO₃ acuoso al 5% (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó adicionalmente con K₂CO₃ acuoso al 5% (2 x 25 ml). La fase acuosa combinada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando 340 mg (23%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91-7,83 (m, 3 H), 7,09 (s, 1 H), 7,00 (d, 2H), 3,50-3,42 (m, 4 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 473,0 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,25.

25

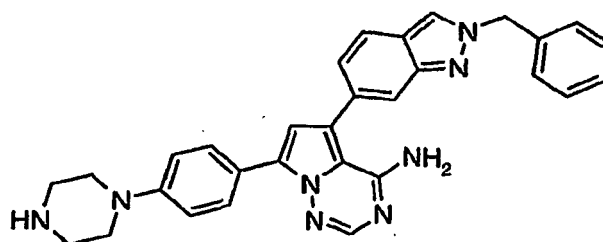
30

Etapa 3: Preparación de 4-[4-(4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



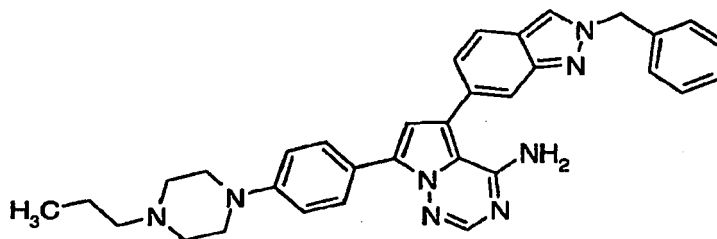
5 A una solución agitada de 4-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4 mg, 1,25 mmol), 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1,04 g, 1,87 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (144 mg, 0,13 mmol) en DME desgasificado (5,5 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 1,87 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 75% en hexanos, proporcionando 378 mg (58%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,36-7,31 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,13-3,98 (m, 2 H), 3,35-3,25 (m, 1 H), 2,05-1,96 (m, 2 H), 1,63-1,50 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 524,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,08.

15 Etapa 4: Preparación del compuesto del título



20 A una suspensión de 4-[4-(4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (610 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó (ta) durante 17 h. La mezcla se evaporó a sequedad y al residuo se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, proporcionando 489 mg (96%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,99-7,91 (m, 3 H), 7,81 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,41-7,25 (m, 5 H), 7,19 (d, 1 H), 7,06-6,96 (m, 3 H), 5,65 (s, 2 H), 3,14 (s, 4 H), 2,89 (s, 4 H); EN-EM *m/z* 501,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,25.

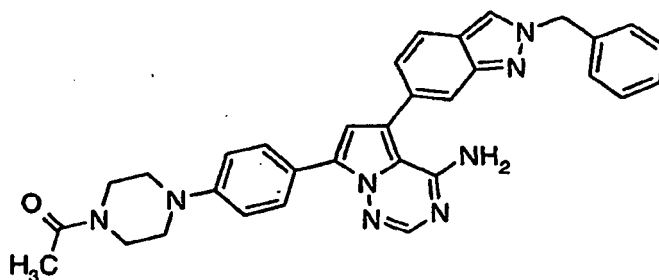
25 **Ejemplo 5: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperazin-1-ilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,15 mmol) y 1-yodopropano (31 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol). La reacción se calentó (50 °C) durante 17 h. La reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O

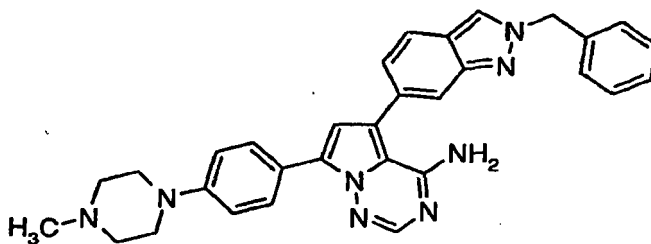
(25 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua seguido de trituración con Et_2O , obteniendo 21 mg (25%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (s, 1 H), 7,97-7,91 (m, 3 H), 7,81 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,37-7,26 (m, 5 H), 7,19 (d, 1 H), 7,04-6,96 (m, 3 H), 5,66 (s, 2 H), 3,25-3,15 (m, 4 H), 2,51-2,48 (m, 4 H), 2,32-2,24 (m, 2 H), 1,53-1,42 (m, 2 H), 0,88 (t, 3 H), 2,89 (s, 4 H); EN-EM m/z 543,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,40.

Ejemplo 6: Preparación de 7-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

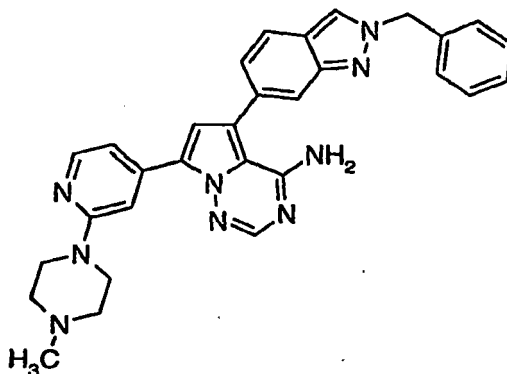
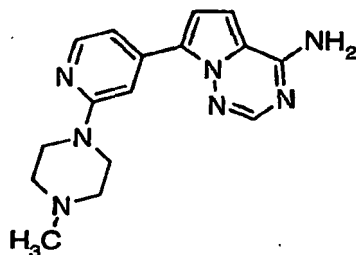


A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperazin-1-ilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió piridina (23 μl , 0,28 mmol) seguido de cloruro de acetilo (17 μl , 0,24 mmol). La mezcla se agitó (ta) durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua, obteniendo 28 mg (26%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,66-7,64 (m, 1 H), 7,36-7,26 (m, 5 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,06-7,01 (m, 3 H), 5,66 (s, 2 H), 3,62-3,55 (m, 4 H), 3,26-3,21 (m, 2 H), 3,20-3,14 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H); EN-EM m/z 543,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,65.

Ejemplo 7: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



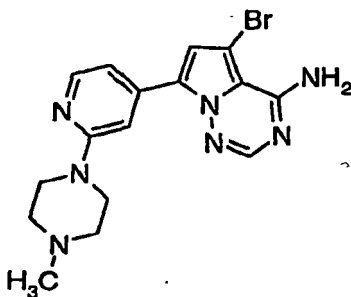
A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperazin-1-ilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (89 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron formaldehído (37% en agua) (80 μl , 1,06 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (113 mg, 0,53 mmol). La reacción se agitó (ta) durante 17 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con H_2O (1 x 20 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 5% al 30% en agua, obteniendo 53 mg (58%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1 H), 7,99-7,91 (m, 3 H), 7,86-7,79 (m, 1 H), 7,69-7,63 (m, 1 H), 7,39-7,26 (m, 5 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 7,06-6,98 (m, 3 H), 5,66 (s, 2 H), 3,27-3,14 (m, 4 H), 2,47-2,40 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H); EN-EM m/z 515,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,36.

Ejemplo 8: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapa 1: Preparación de 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5

A una suspensión agitada de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (937 mg, 4,40 mmol), 1-metil-4-[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]piridin-2-il]piperazina (2,00 g, 6,60 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (322 mg, 0,44 mmol) en DME desgasificado (33 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 6,6 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® usando acetato de etilo para aclararla. El filtrado se lavó con agua (75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad, proporcionando 1,0 g (74%) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EN-EM *m/z* 310,15 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,08.

10

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

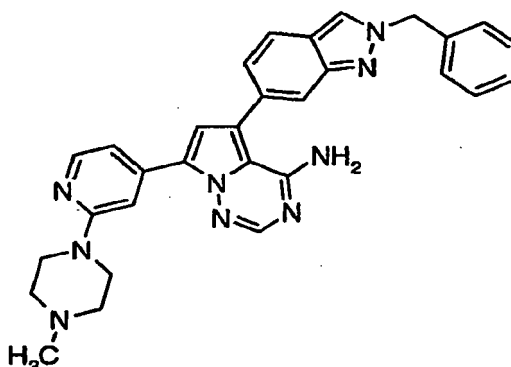
15

A una solución enfriada (-20 °C) de 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (250 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió en cuatro porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (115 mg, 0,40 mmol) durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 4 h. La reacción se interrumpió con la adición Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron para retirar un precipitado fino y el filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 0% al 25% en agua, obteniendo 60 mg (19%) del producto deseado en forma de una espuma de

20

color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 3,55-3,50 (m, 4 H), 2,40-2,34 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H); EN-EM m/z 388,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$. TR de HPLC (min) 1,38.

Etapa 3: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



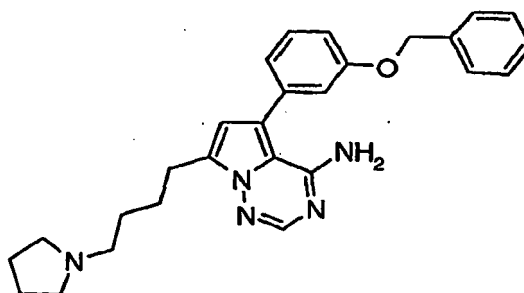
5

A una solución agitada de 5-bromo-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (60 mg, 0,16 mmol), 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (103 mg, 0,31 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (5,6 mg, 0,008 mmol) en DME desgasificado (1,2 ml) se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 232 μl). La reacción se calentó (80 $^\circ\text{C}$) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H_2O (25 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 5% al 35% en agua, obteniendo 17 mg (21%) del producto deseado RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81-8,79 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,28-8,21 (s, 1 H), 7,98-7,94 (m, 1 H), 7,87-7,81 (m, 1 H), 7,68 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 5 H), 7,24-7,19 (m, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 6,97-6,91 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 3,58-3,52 (m, 4 H), 2,44-2,37 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H); EN-EM m/z 516,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,28.

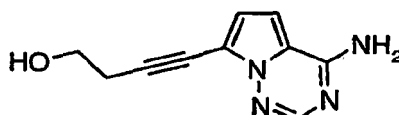
10

15

Ejemplo 9: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Etapa 1: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)but-3-in-1-ol



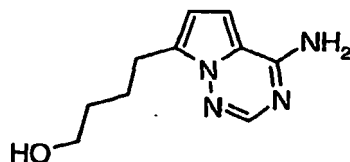
20

A una solución de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (2,25 g, 10,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) (610 mg, 0,53 mmol) y yoduro de cobre (I) (500 mg, 2,64 mmol) en pirrolidina desgasificada (45 ml) se le añadió gota a gota 3-butin-1-ol (1,6 ml, 21,1 mmol). La reacción se calentó (50 $^\circ\text{C}$) durante 17 h. Después de enfriar a ta, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla se extrajo en primer lugar con acetato de etilo (4 x 50 ml) después con 3:1 de cloroformo/isopropanol (5 x 100 ml). Los productos orgánicos se secaron por separado (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó. Los aceites en bruto combinados se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 100% seguido de trituración con acetato de etilo,

25

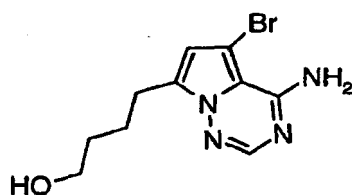
obteniendo 1,3 g (61%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1 H), 7,81 (s a, 2 H), 6,82 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,91 (t, 1H), 3,58 (c, 2 H), 2,63 (t, 2 H); EN-EM m/z 203,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 1,05.

Etapa 2: Preparación de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol



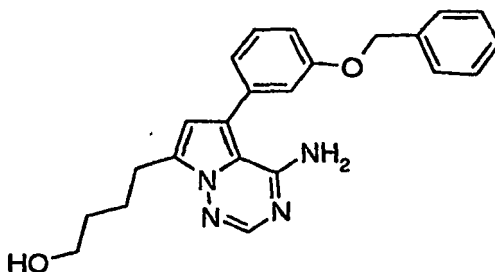
- 5 A un matraz seco purgado con N_2 se le añadió óxido de platino (IV) (440 mg, 1,93 mmol) seguido de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)but-3-in-1-ol (1,30 g, 6,43 mmol) en forma de una solución en ácido acético (50 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®, aclarando con ácido acético y etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). El producto orgánico se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 100 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad, proporcionando 1,2 g (91%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (s, 1 H), 7,52 (s a, 2 H), 6,78 (d, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 4,36 (s a, 1H), 3,39 (t, 2 H), 2,81 (t, 2 H), 1,72-1,61 (m, 2 H), 1,50-1,41 (m, 2 H); EN-EM m/z 207,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 1,11.

Etapa 3: Preparación de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol



- 15 A una solución enfriada (-20 °C) de 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol (1,20 g, 5,82 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió en 4 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (832 mg, 2,91 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 3 h. La reacción se interrumpió con la adición Na_2SO_3 acuoso saturado (30 ml) y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 75% al 100% en hexanos, proporcionando 1,2 g (72%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,37 (t, 1H), 3,39 (c, 2 H), 2,80 (t, 2 H), 1,70-1,60 (m, 2 H), 1,48-1,39 (m, 2 H); EN-EM m/z 285,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MPLC TR (min) 1,55.

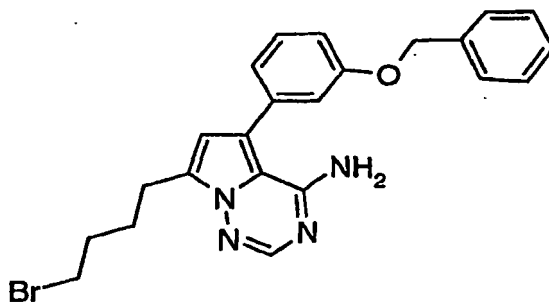
25 Etapa 4: Preparación de 4-(4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol



- 30 A una solución agitada de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol (500 mg, 1,75 mmol), ácido 4-benciloxibencenoborónico (1,20 g, 5,26 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (203 mg, 0,18 mmol) en DME desgasificado (13 ml) se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 2,63 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H_2O (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía

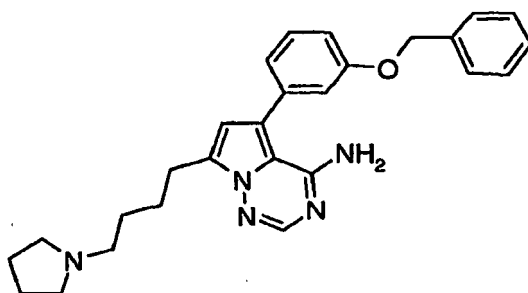
ISCO® eluyendo con 3:1 de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 489 mg (72%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,47-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 7,08-7,05 (m, 1 H), 7,03-6,97 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,39 (t, 1H), 3,42 (c, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 1,78-1,66 (m, 2 H), 1,56-1,44 (m, 2 H)); EN-EM *m/z* 389,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,59.

5 Etapa 5: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

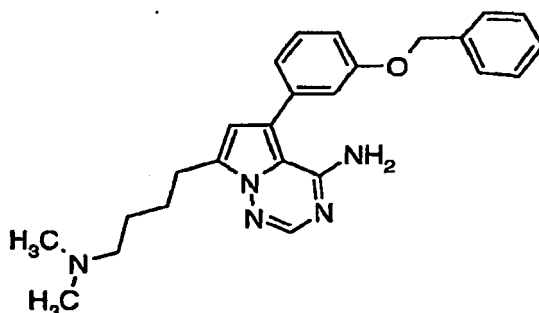


10 A una solución enfriada (0 °C) de 4-{4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}butan-1-ol (489 mg, 1,26 mmol) y trifetilfosfina (495 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (501 mg, 1,51 mmol). La reacción se agitó (0 °C) durante 2 h, después se calentó a ta y se agitó durante 17 h más. Se
15 añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 50% en hexanos, proporcionando 484 mg (85%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (s, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 7,08-7,05 (m, 1 H), 7,03-6,97 (m, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,57 (t, 2 H), 2,90 (t, 2 H), 1,92-1,77 (m, 4 H); EN-EM *m/z* 451,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,22.

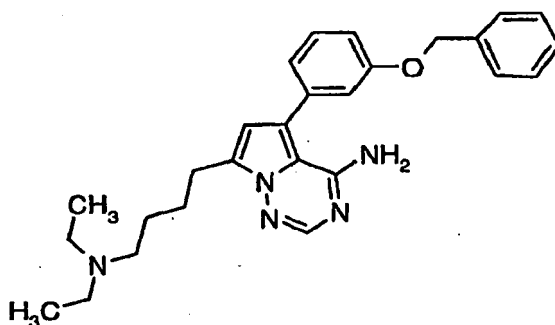
Etapa 6: Preparación del compuesto del título



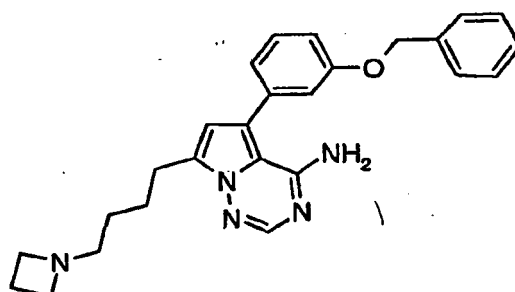
20 A una solución de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (129 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron pirrolidina (26 μl, 0,31 mmol), trietilamina (120 μl, 0,86 mmol) y yoduro sódico (0,4 mg, 0,003 mmol). La reacción se calentó (55 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, proporcionando 121 mg (96%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,55 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 2,42-2,33 (m, 6 H), 1,76-1,66 (m, 2 H), 1,67-1,60 (m, 4 H), 1,56-1,46 (m, 2 H); EN-EM
25 *m/z* 442,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,30.

Ejemplo 10: 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-[4-(dimetilamino)butil]pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

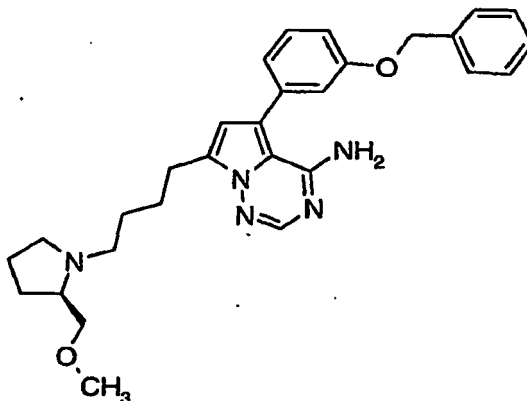
5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 9, usando 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 30 mg (44%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,41-7,27 (m, 4 H), 7,08-7,03 (m, 1 H), 7,03-6,95 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 2,20 (t, 2 H), 2,09 (s, 6 H), 1,74-1,64 (m, 2 H), 1,53-1,41 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 416,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,23.

Ejemplo 11: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-[4-(dietilamino)-butil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

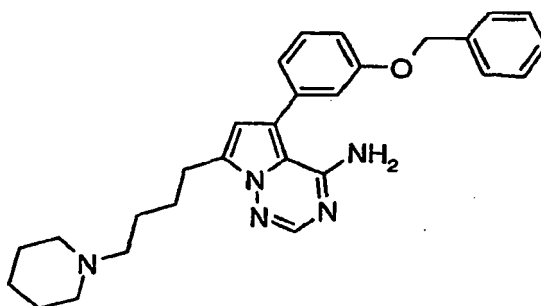
10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 9, usando 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 31 mg (42%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 7,07-7,04 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 2,44-2,34 (m, 6 H), 1,74-1,63 (m, 2 H), 1,50-1,39 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H); EN-EM *m/z* 444,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,27.

15 Ejemplo 12: Preparación de 7-(4-azetidino-1-ilbutil)-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

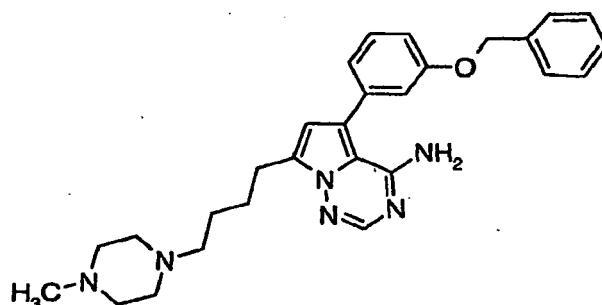
20 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 9, usando 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 40 mg (56%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,41-7,27 (m, 4 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,01 (t, 4 H), 2,84 (t, 2 H), 2,31 (t, 2 H), 1,95-1,85 (m, 2 H), 1,73-1,61 (m, 2 H), 1,36-1,26 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 428,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,27.

Ejemplo 13: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-{4-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

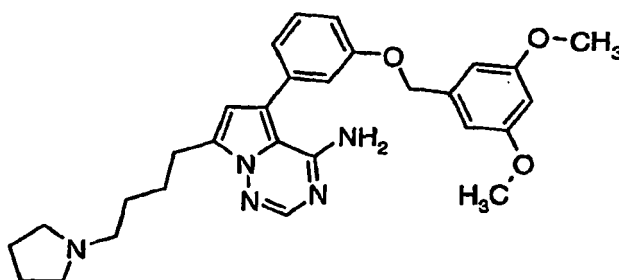
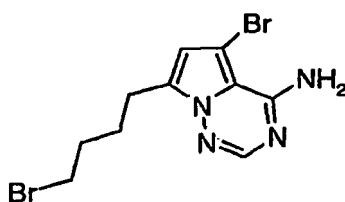
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 9, usando 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 64 mg (79%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,27 (m, 4 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,36-3,27 (m, 4 H), 3,17-3,06 (m, 1 H), 3,01-2,94 (m, 1 H), 2,91-2,84 (t, 2 H), 2,84-2,74 (m, 1 H), 2,28-2,18 (m, 1 H), 2,13-2,00 (m, 1 H), 1,85-1,55 (m, 5 H), 1,55-1,38 (m, 4 H); EN-EM *m/z* 486,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,35.

10 Ejemplo 14: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-piperidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

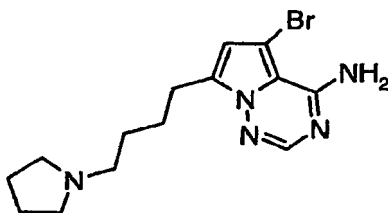
A una solución enfriada (0 °C) de 4-{4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}butan-1-ol (80 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadieron trietilamina (32 μl, 0,23 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (17 μl, 0,22 mmol). La reacción se agitó (0 °C) durante 4 h y después se calentó a ta. La mezcla se inactivó con la adición de hielo-agua (1 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y a la mezcla se le añadieron carbonato potásico (85 mg, 0,62 mmol) y piperidina (18 μl, 0,22 mol). La reacción se agitó (60 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua, obteniendo 4 mg (5%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 7,86 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,45-7,32 (m, 4 H), 7,12-7,09 (m, 1 H), 7,09-7,06 (m, 1 H), 7,04-7,00 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 2,47-2,27 (m, 6 H), 1,83-1,73 (m, 2 H), 1,63-1,1,51 (m, 6 H), 1,48-1,40 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 456,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,29.

Ejemplo 15: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

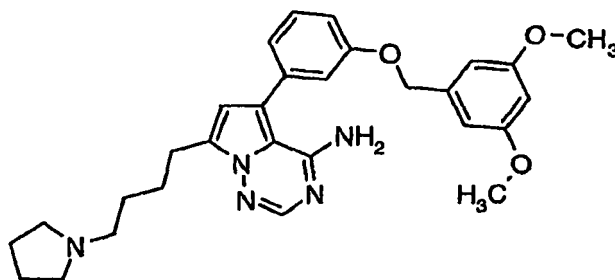
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 14, 4-(4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol como material de partida, se aislaron 11 mg (11%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 7,86 (s, 1 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,45-7,32 (m, 4 H), 7,12-7,05 (m, 1 H), 7,05-6,99 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,95 (t, 2 H), 2,48-2,29 (m, 11 H), 2,01-1,94 (m, 2 H), 1,83-1,73 (m, 2 H), 1,61-1,51 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 471,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,04.

Ejemplo 16: Preparación de 5-[3-[(3,5-dimetoxibencil)oxi]fenil]-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**Etapas 1: Preparación de 5-bromo-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

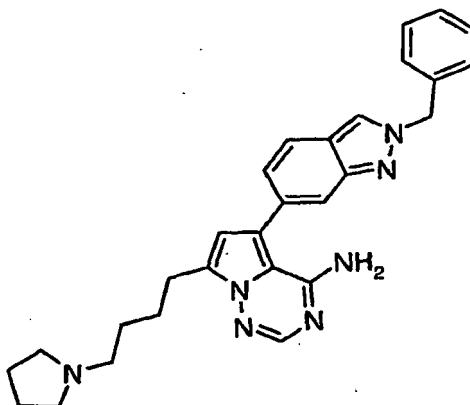
A una solución enfriada (0 °C) de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol (600 mg, 2,10 mmol) y trifetilfosfina (828 mg, 3,16 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (837 mg, 2,53 mmol). La reacción se agitó (0 °C) durante 90 min, después se calentó a ta y se agitó durante 1 h más. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 50% en hexanos, proporcionando 597 mg (82%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,54 (t, 2 H), 2,84 (t, 2 H), 1,86-1,70 (m, 4 H); EN-EM *m/z* 347,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,58.

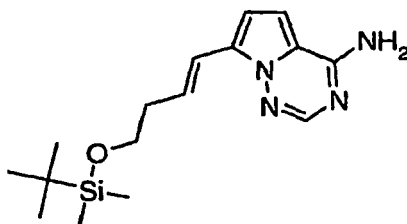
Etapa 2: Preparación de 5-bromo-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 A una solución de 5-bromo-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (597 mg, 1,72 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron pirrolidina (158 μ l, 1,89 mmol), trietilamina (717 μ l, 5,15 mmol) y yoduro sódico (26 mg, 0,17 mmol). La reacción se calentó (55 $^{\circ}$ C) durante 22 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 50 ml) y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, proporcionando 467 mg (80%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 2,81 (t, 2 H), 2,40-2,31 (m, 6 H), 1,70-1,59 (m, 6 H), 1,50-1,40 (m, 2 H); EN-EM m/z 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 1,12.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

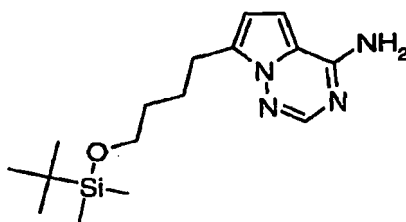
15 A una solución agitada de 5-bromo-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (70 mg, 0,21 mmol), ácido 3-(3,5-dimetoxibenciloxi)fenil borónico (179 mg, 0,62 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,021 mmol) en DME desgasificado (1,5 ml) se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 310 μ l). La reacción se calentó (80 $^{\circ}$ C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 20% al 70% seguido de TLC preparativa eluyendo con 9:1 de acetato de etilo/metanol (con hidróxido de amonio concentrado al 1%), obteniendo 29 mg (28%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (s, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,07-7,04 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 6,60 (d, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,43 (t, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,73 (s, s H), 2,88 (t, 2 h), 2,56-2,48 (m, 6 H), 1,78-1,65 (m, 6 H), 1,60-1,49 (m, 2 H); EN-EM m/z 502,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,27.

Ejemplo 17: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1: Preparación de 7-((1E)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]but-1-en-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

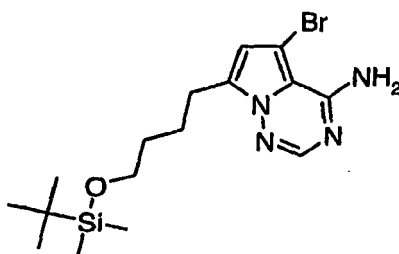
5 A una suspensión agitada de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (5,0 g, 23,5 mmol), *trans*-1-buten-1-il-(4-*tert*-butilsimetilsiloxi-4',4',5',5'-tetrametil-(1',3',2')-dioxaborolano (14,6 g, 46,9 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (1,72 g, 2,35 mmol) en DME desgasificado (175 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 35,2 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (200 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por

10 cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 5,35 g (72%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1 H), 7,59 (s a, 2 H), 6,81-6,78 (m, 1 H), 6,76-6,67 (m, 2 H), 6,38-6,29 (m, 1 H), 3,65 (t, 2 H), 2,35 (c, 2 H), 0,82 (s, 9 H) 0,00 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 319,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,01.

Etapa 2: Preparación de 7-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

15 A un matraz seco purgado con N₂ se le añadió óxido de platino (IV) (635 mg, 2,80 mmol) seguido de 7-((1E)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]but-1-en-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (6,35 g, 19,9 mmol) en forma de una solución en ácido acético (100 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® aclarando con ácido acético. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se hizo básico con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al

20 vacío, proporcionando 5,6 g (88%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1 H), 7,52 (s a, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,38 (d, 2 H), 3,57 (t, 2 H), 2,82 (t, 2 H), 1,74-1,62 (m, 2 H), 1,54-1,43 (m, 2 H), 0,83 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 321,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,11.

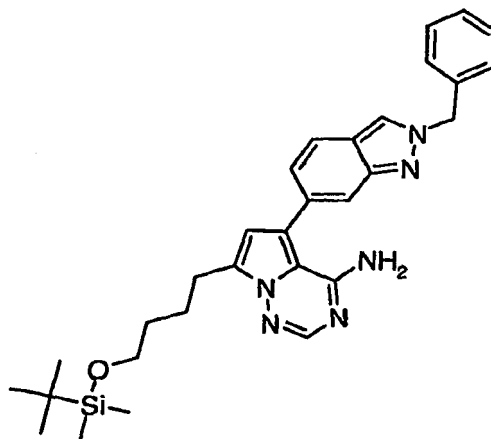
Etapa 3: Preparación de 5-bromo-7-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

25 A una solución enfriada (-20 °C) de 7-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (5,60 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (85 ml) se le añadió en cuatro porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2,50 g, 8,74 mmol) durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 2 h. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50% al 75% en hexanos, proporcionando 6,29 g (90%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,56 (t, 2 H), 2,81 (t, 2 H), 1,72-1,61 (m, 2 H), 1,51-1,42 (m, 2 H), 0,83 (s, 9

30

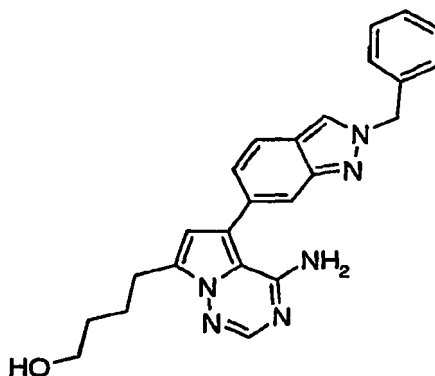
H), 0,00 (s, 6 H); EN-EM m/z 399,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 3,72.

Etapa 4: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

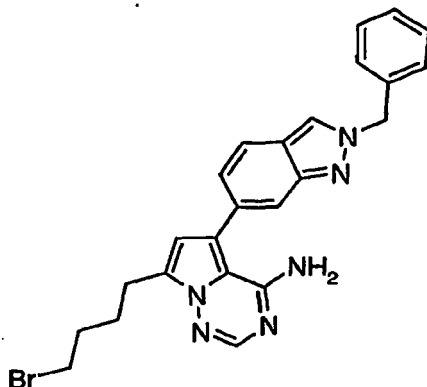


- 5 A una suspensión agitada de 5-bromo-7-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (3,00 g, 7,51 mmol), 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (3,77 g, 11,3 mmol), y un aducto de [1,1'-bis(diofenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) diclorometano (550 mg, 0,75 mmol) en DME desgasificado (50 ml) se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 11,3 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y las fases se separaron.
- 10 La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron para retirar un precipitado fino, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 75% en hexanos, proporcionando 1,9 g (48%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,57-7,54 (m, 1 H), 7,35-7,25 (m, 5 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,59 (t, 2 H), 2,88 (t, 2 H), 1,79-1,68 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H), 0,83 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H); EN-EM m/z 527,3 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 3,62.
- 15

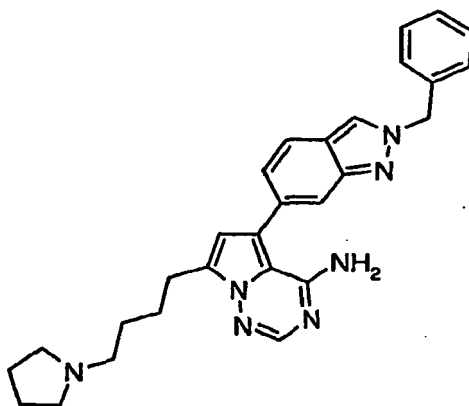
Etapa 5: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butan-1-ol



- A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (3,00 g, 5,70 mmol) en etanol acuoso al 95% (30 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (500 μl). La reacción se agitó (ta) durante 1 h. La mezcla se basificó (pH 8) con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se evaporó para retirar los volátiles. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, proporcionando 2,54 g (97%) del producto deseado, que contenía impurezas espectrales. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,40-7,29 (m, 5 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 4,43 (t, 1 H), 3,46 (c, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 1,82-1,71 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 2 H); EN-EM m/z 413,4 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,50.
- 20
- 25

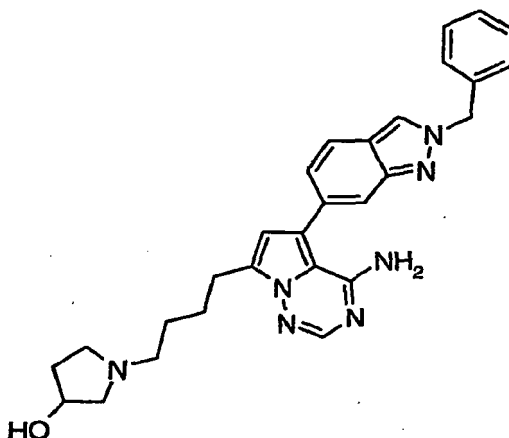
Etapa 6: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 A una solución enfriada (0 °C) de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butan-1-ol (2,54 g, 6,16 mmol) y trifenilfosfina (2,42 g, 9,24 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (2,45 g, 7,39 mmol). La reacción se agitó (0 °C) durante 2 h, después se calentó a ta y se agitó durante 17 h más. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía DISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos seguido de trituración con acetato de etilo, proporcionando 10 2,0 g (68%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,37-7,26 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H); 3,57 (t, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 1,95-1,78 (m, 4 H).

Etapa 7: Preparación del compuesto del título

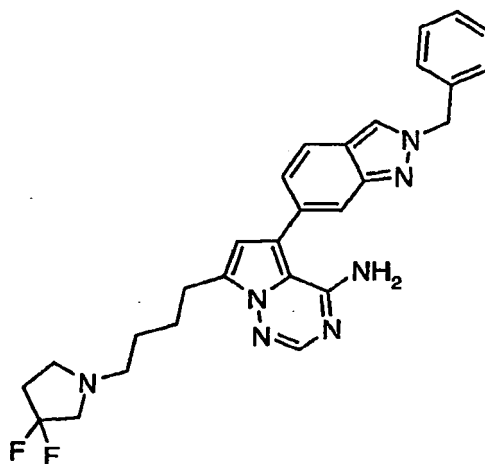
15 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (440 mg, 0,93 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadieron pirrolidina (155 μl, 1,86 mmol), trietilamina (387 μl, 2,78 mmol) y yoduro sódico (1,4 mg, 0,009 mmol). La reacción se calentó (55 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, proporcionando 360 mg (84%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,36-7,26 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 2,88 (t, 2 H), 2,42-2,33 (m, 6 H), 1,78-1,66 (m, 2 H), 1,67-1,60 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 2 H); EN-EM 20 *m/z* 466,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,20.

Ejemplo 18: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}pirrolidin-3-ol

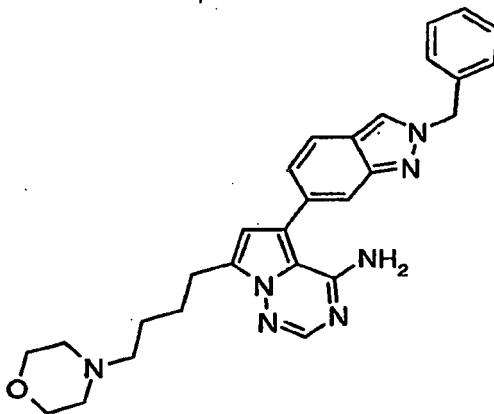


De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17, usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 22 mg (44%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,36-7,24 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,65 (d, 1 H), 4,17-4,09 (m, 1 H), 2,88 (t, 2 H), 2,68-2,61 (m, 1 H), 2,43-2,32 (m, 3 H), 2,30-2,21 (m, 1 H), 2,00-1,88 (m, 1 H), 1,77-1,66 (m, 2 H), 1,55-1,43 (m, 2 H); EN-EM m/z 428,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,05.

Ejemplo 19: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

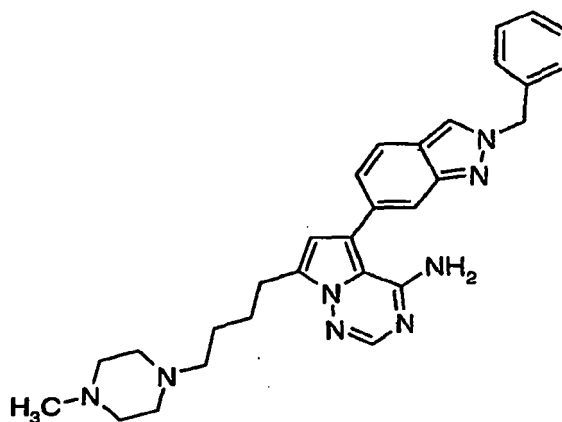


De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17, usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 27 mg (26%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,38-7,24 (m, 5 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 2,88 (t, 2 H), 2,81 (t, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 2,42 (t, 2 H), 2,25-2,11 (m, 2 H), 1,76-1,65 (m, 2 H), 1,55-1,44 (m, 2 H); EN-EM m/z 502,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,66.

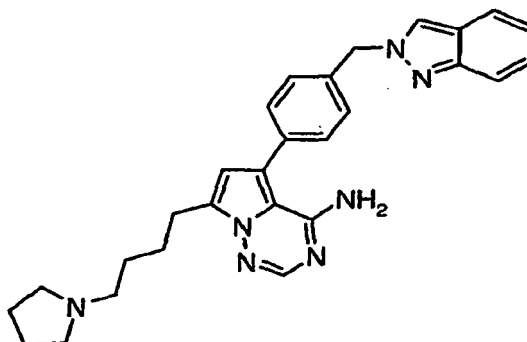
Ejemplo 20: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-morfolin-4-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17, usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 17 mg (17%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,37-7,23 (m, 5 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,53 (t, 4 H), 2,89 (t, 2 H), 2,37-2,21 (m, 6 H), 1,78-1,66 (m, 2 H), 1,57-1,45 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 482,25 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,15.

10 **Ejemplo 21: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

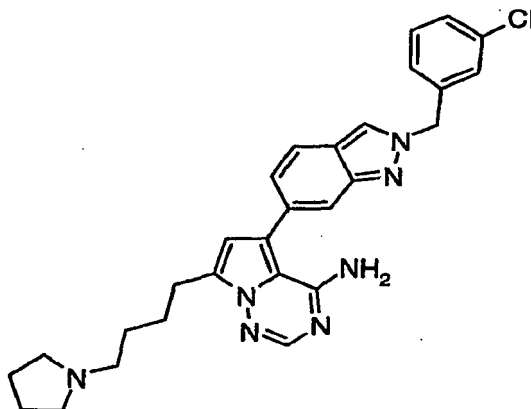


15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17, usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 68 mg (66%) del producto deseado. ¹H. RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,36-7,24 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 2,88 (t, 2 H), 2,45-2,20 (m, 10 H), 2,11 (s, 3 H), 1,75-1,64 (m, 2 H), 1,54-1,43 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 495,27 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,90.

Ejemplo 22: Preparación de 5-[4-(2H-indazol-2-ilmetil)fenil]-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

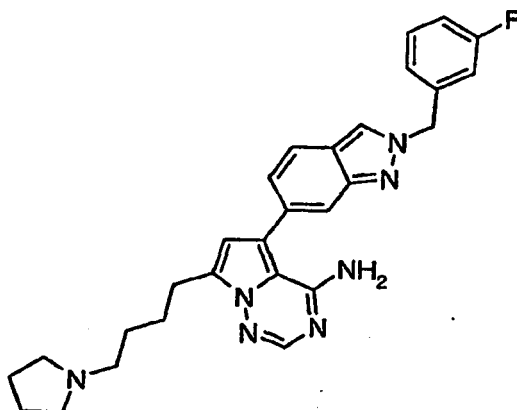
5 A una solución agitada de 5-bromo-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,30 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]-2H-indazol (153 mg, 0,46 mmol), y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) diclorometano (34 mg, 0,030 mmol) en DME desgasificado (2,3 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 443 μl). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa
10 usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50%, obteniendo 77 mg (56%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (d, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1 H), 7,62-7,58 (m, 1 H), 7,46-7,39 (m, 4 H), 7,25-7,19 (m, 1 H), 7,06-7,00 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 2,86 (t, 2 H), 2,42-2,33 (m, 6 H), 1,74-1,60 (m, 6 H), 1,54-1,44 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 466,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,21.

15 **Ejemplo 23: Preparación de 5-[2-(3-clorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



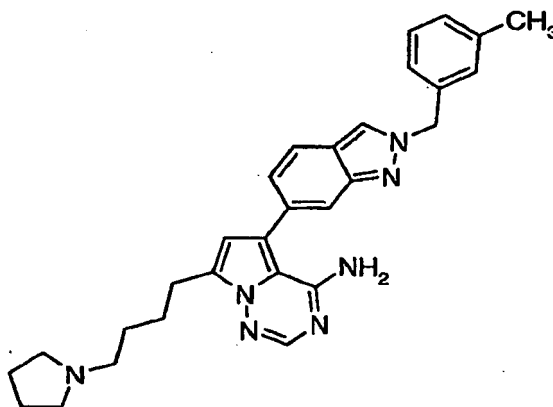
20 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 22, usando 5-bromo-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 15 mg (30%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,39-7,37 (m, 3 H), 7,33-7,28 (m, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 2,41-2,32 (m, 6 H), 1,76-1,59 (m, 6 H), 1,55-1,46 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 500,20 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,37.

Ejemplo 24: Preparación de 5-[2-(3-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



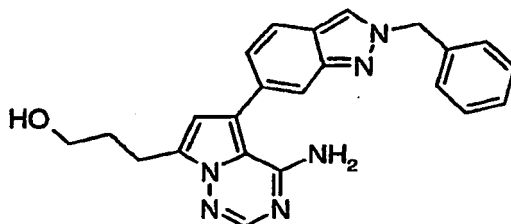
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 22, usando 5-bromo-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 21 mg (20%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1 H), 7,43-7,36 (m, 1 H), 7,20-7,11 (m, 4 H), 6,59 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 2,88 (t, 2 H), 2,44-2,34 (m, 6 H), 1,76-1,60 (m, 6 H), 1,56-1,46 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 484,25 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,29.

Ejemplo 25: Preparación de 5-[2-(3-metilbencil)-2H-indazol-6-il]-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

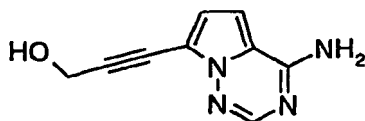


De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 22, usando 5-bromo-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 27 mg (26%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 1 H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,32-7,14 (m, 5 H), 6,64 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 2,94 (t, 2 H), 2,49-2,39 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 1,82-1,63 (m, 6 H), 1,62-1,51 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 480,26 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,36.

Ejemplo 26: Preparación de 3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propan-1-ol

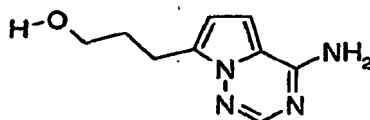


Etapa 1: Preparación de 3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-prop-2-in-1-ol



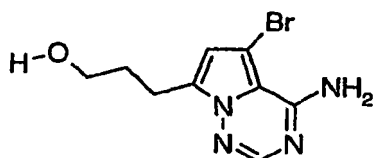
5 A una solución desgasificada de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (10,0 g, 46,9 mmol) en DMF anhidra (78 ml) y trietilamina (47 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,17 g, 1,88 mmol, 0,04 equiv.) y un complejo de bromuro de cobre (I) y dimetilsulfuro (0,77 g, 3,75 mmol, 0,08 equiv.). Después de desgasificar con N₂ durante 5 min, se añadió alcohol propargílico (8,2 ml, 140,8 mmol, 3,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La reacción se interrumpió con NH₃ ac. al 5% en NH₄Cl ac. saturado. La fase acuosa se lavó con EtOAc (1 x) seguido de iPrOH al 25% en DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de una capa de Celite®, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por
10 MPLC eluyendo con EtOH al 5%/DCM. La trituración de EtOAc proporcionó 4,75 g (53,8%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,88 (s ancho, 2H), 6,85 (dd, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,36 (d, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 189, TR = 1,08 min.

Etapa 2: Preparación de 3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol



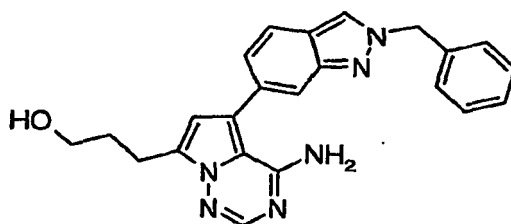
15 Se puso paladio sobre carbono (474 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en EtOH (15 ml). Se añadió una solución de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-prop-2-yn-1-ol (4,74 g, 25,2 mmol) disuelta en 2:1 v/v de EtOH/THF. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atm de presión) y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró a presión reducida. La trituración de EtOAc/hexano proporcionó 4,64 g (95,8%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,50 (t, 1H),
20 3,43 (c, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,74 a 1,82 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 193, TR = 1,06 min.

Etapa 3: Preparación de 3-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol



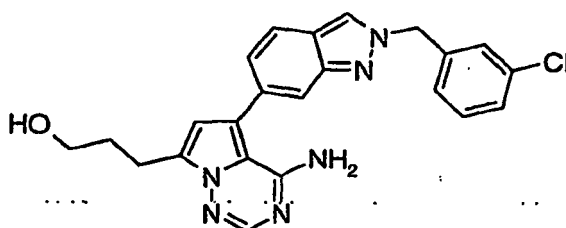
25 A una solución de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol (5,40 g, 28,09 mmol) en DMF anhidra (56 ml) se le añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,96 g, 13,9 mmol, 0,50 equiv.) a -50 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cristalización en DCM proporcionó 6,54 g (85,9%) del producto deseado en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,83 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 3,41 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,75 a 1,77 (m,
30 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 271/273, TR = 1,40 min.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título



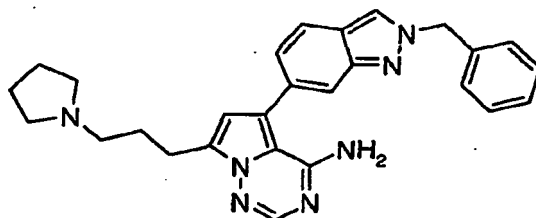
Se disolvieron 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol (4,0 g, 14,75 mmol) y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol (6,66 g, 19,9 mmol, 1,35 equiv.) en 1:1 v/v de EtOH-tolueno y se desgasificaron con nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1,20 g, 1,47 mmol, 0,1 equiv.) seguido de una solución 2 M de carbonato sódico (22 ml, 44,26 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se filtró a través de una capa de Celite® para eliminar el exceso de sales de paladio. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por MPLC eluyendo con MeOH al 10%/DCM con Et₃N al 1%, dando el producto deseado en forma de una espuma de color blanco (3,41 g, 58%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,28 a 7,35 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,53 (t, 1H), 3,47 (c, 2H), 2,91 (t, 2H), 1,82 a 1,86 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 399, TR = 2,41 min.

Ejemplo 27: Preparación de 3-{4-Amino-5-[2-(3-clorobencil)-2*H*-indazol-6-il]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-propan-1-ol

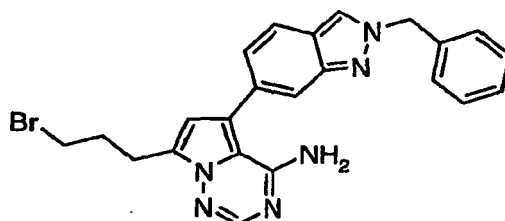


El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 26, etapa 4, sustituyendo 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol por 2-(3-cloro-bencil)-6-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2*H* indazol. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 a 7,37 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,53 (t, 1H), 3,48 a 3,46 (m, 2H), 2,93 a 2,89 (m, 2H), 1,86 a 1,82 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 433, TR = 2,96 min.

Ejemplo 28: Preparación de 5-(2-Bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



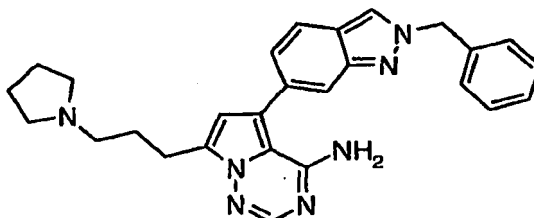
Etapas 1: Preparación de 5-(2-Bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-(3-bromopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



A una solución de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]propan-1-ol (etapa 4, ejemplo 24, 3,40 g, 8,53 mmol) en THF anhidro (85 ml) a 0 °C se le añadieron tetrabromuro de carbono (3,68 g, 11,0 mmol, 1,3 equiv.) y trifenilfosfina (2,46 g, 9,4 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por MPLC eluyendo con acetona al 15%/DCM, dando 2,45 g (62,4%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,15 a 7,35 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,03 (t,

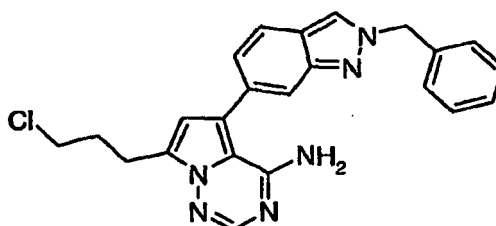
2H), 2,22 a 2,26 (m, 2H); CL-EM $[M+H]^+$ = 461/463, TR = 3,16 min.

Etapas 2: Preparación del compuesto del título



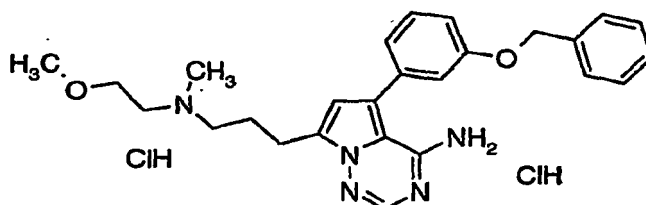
5 Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-bromopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (2,62 g, 5,68 mmol), pirrolidina (808 mg, 11,36 mmol, 2,0 equiv.), trietilamina (575 mg, 5,68 mmol, 1,0 equiv.) y yoduro sódico (85 mg, 0,56 mmol, 0,1 equiv.) en DMF anhidra (28 ml) se agitó a 55 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera ac. al 50% (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró en MeOH; se filtró y se lavó con MeOH frío y éter, proporcionando 2,16 g (84,2%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,48 a 2,39 (m, 6H), 1,87 a 1,83 (m, 2H), 1,67 a 1,64 (m, 4H); CL-EM $[M+H]^+$ = 452, TR = 2,14 min.

Ejemplo 29: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-cloro-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

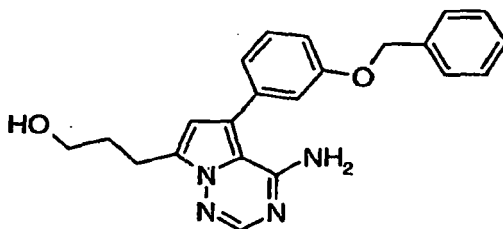


15 Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-bromopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (50 mg, 0,108 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (78 mg, 0,54 mmol, 5,0 equiv.), trietilamina (77 mg, 0,76 mmol, 7,0 equiv.) y yoduro sódico (3,3 mg, 0,022 mmol, 0,2 equiv.) en DMF anhidra (1,0 ml) se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera ac. al 50% (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y se purificó usando HPLC (TR = 10,16 min), dando un aceite incoloro. La cristalización en DCM/hexano proporcionó 9,4 mg (20,8%) del subproducto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,26 a 2,22 (m, 2H); CL-EM $[M+H]^+$ = 417/419, TR = 2,91 min.

Ejemplo 30: Preparación de diclorhidrato de 5-(3-Benciloxifenil)-7-{3-[(2-metoxietil)metilamino]-propil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

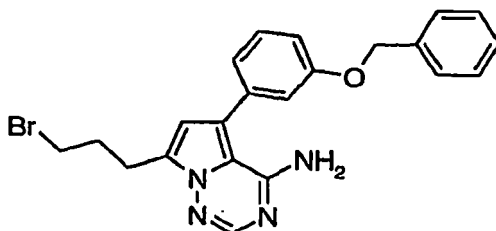


Etapa 1: Preparación de 3-[4-Amino-5-(3-benciloxi-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propan-1-ol



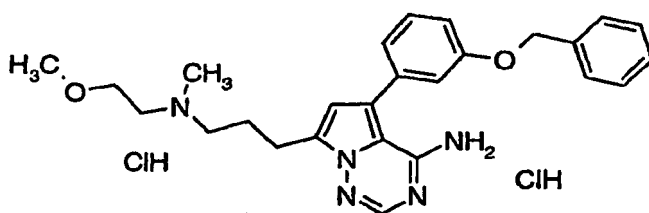
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 25, etapa 4, sustituyendo 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol por ácido 3-benciloxifenil borónico. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,45 a 7,29 (m, 6H), 7,07 (t, 1H), 7,02 a 6,98 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,53 (t, 1H), 3,47 (c, 2H), 2,89 (t, 2H), 1,87 a 1,80 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 375, TR = 2,55 min; TLC (EtOAc al 100%), Fr = 0,29.

Etapa 2: Preparación de 5-(3-Benciloxifenil)-7-(3-bromopropil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



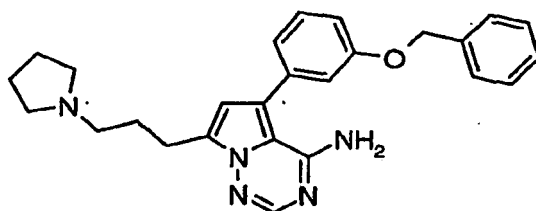
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 25, etapa 5, sustituyendo 3-[4-amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propan-1-ol por 3-[4-amino-5-(3-benciloxifenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propan-1-ol. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,45 a 7,29 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,07 a 6,99 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,27 a 2,19 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 437/439, TR = 3,11 min; TLC (EtOAc al 50%/hexano), Fr = 0,28.

15 Etapa 3: Preparación del compuesto del título



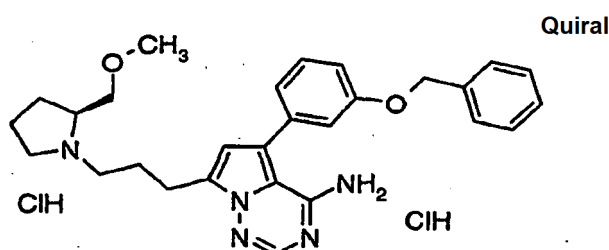
20 Una solución de 5-(3-benciloxifenil)-7-(3-bromopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (40 mg, 0,09 mmol), N-metil(metoxietil)amina (41 mg, 0,45 mmol, 5,0 equiv.), diisopropiltilamina (28 mg, 0,27 mmol, 3,0 equiv.) y yoduro sódico (1,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) en THF anhidro (0,50 ml) se agitó a 55 °C durante 17 h. El disolvente volátil se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y se purificó usando HPLC (TR = 7,62 min), dando un aceite incoloro. El aceite se disolvió de nuevo en THF anhidro (1,0 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,0 M en éter (0,45 ml, 5,0 equiv.) hasta que se observó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con THF frío, dando 25 mg (52,7%) de la sal diclorhidrato en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 a 7,30 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (t, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,39 a 3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,26 a 3,17 (m, 2H), 3,14 a 3,05 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,15 a 2,06 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 446, TR = 2,65 min.

30 Los Ejemplos 31-39 se prepararon como se ha descrito anteriormente usando el ejemplo 30 seleccionado los materiales de partida amina apropiados que están disponibles fácilmente y/o cuya síntesis se muestra en el presente documento, y usando los procesos del procedimiento que se ha descrito anteriormente u otros procesos químicos convencionales conocidos en la técnica.

Ejemplo 31: Preparación de 5-(3-Benciloxifenil)-7-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

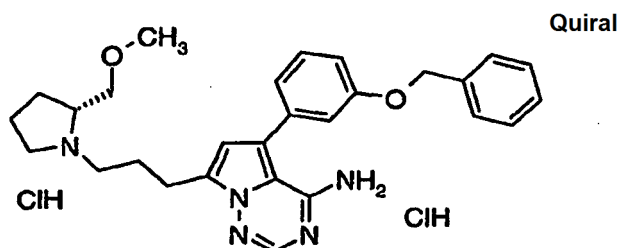
5

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,38 a 7,33 (m, 3H), 7,31 a 7,27 (m, 1H), 7,07 a 7,00 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,60 a 2,55 (m, 6H), 2,04 a 1,98 (m, 2H), 1,85 a 1,77 (m, 4H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$, TR = 2,23 min.

Ejemplo 32: Preparación de diclorhidrato de 5-(3-Benciloxifenil)-7-[3-(2-(S)-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

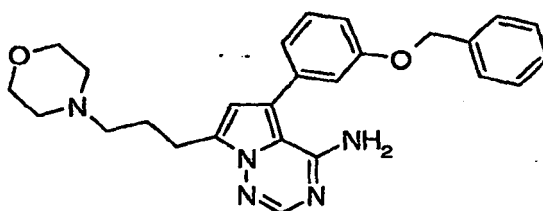
10

RMN ^1H de la base libre (CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,45 a 7,28 (m, 6H), 7,08 a 7,07 (m, 1H), 7,06 a 7,02 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21 a 3,16 (m, 1H), 3,09 a 3,03 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,45 a 2,37 (m, 1H), 2,33 a 2,27 (m, 1H), 2,05 a 1,90 (m, 3H), 1,81 a 1,74 (m, 2H), 1,63 a 1,54 (m, 1H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$, TR = 2,25 min; TR de HPLC = 7,73 min.

Ejemplo 33: Preparación de diclorhidrato de 5-(3-benciloxifenil)-7-[3-(2-(R)-metoximetil-pirrolidin-1-il)propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

15

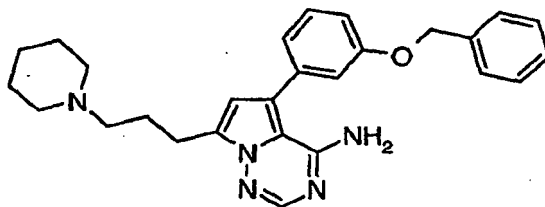
CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$, TR = 2,42 min; TR de HPLC = 7,90 min.

Ejemplo 34: Preparación de 5-(3-Benciloxifenil)-7-(3-morfolin-4-il-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

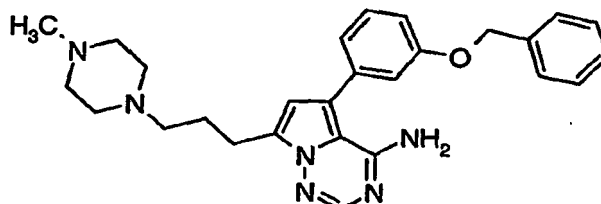
20

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (s, 1H), 7,45 a 7,42 (m, 2H), 7,40 a 7,28 (m, 4H), 7,05 (t, 1H), 7,01 a 6,98 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,54 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,36 a 2,32 (m, 6H), 1,88 a 1,80 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442$, TR =

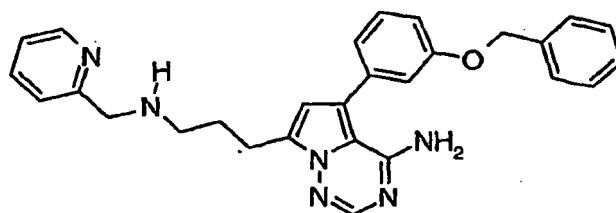
2,32 min.

Ejemplo 35: Preparación de 5-(3-Benciloxifenil)-7-(3-piperidin-1-il-propil)-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

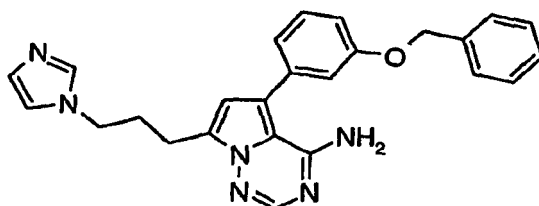
5 RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,45 a 7,42 (m, 2H), 7,40 a 7,28 (m, 4H), 7,07 a 7,01 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,50 a 2,45 (m, 6H), 2,04 a 1,97 (m, 2H), 1,65 a 1,60 (m, 4H), 1,50 a 1,48 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 442, TR = 2,32 min.

Ejemplo 36: Preparación de 5-(3-Benciloxifenil)-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

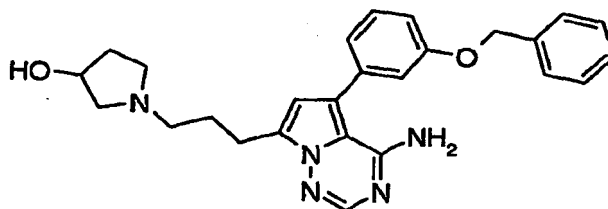
10 RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,45 a 7,42 (m, 2H), 7,40 a 7,29 (m, 4H), 7,06 a 7,00 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,55 a 2,46 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,00 a 1,29 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 457, TR = 2,07 min.

Ejemplo 37: Preparación de (3-(3-Benciloxifenil)-2-metil-5-{3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]propil}-pirrol-1-il)etilideno-amina

15 RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,45 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 a 7,73 (m, 1H), 7,45 a 7,24 (m, 8H), 7,05 a 7,01 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,04 a 2,00 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 465, TR = 2,24 min.

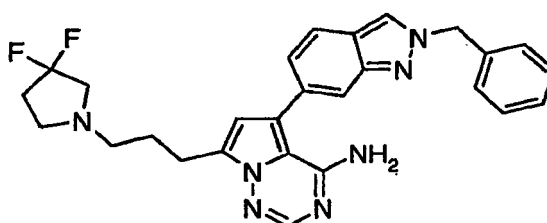
Ejemplo 38: Preparación de 5-(3-Benciloxifenil)-7-(3-imidazol-1-il-propil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 a 7,31 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,08 a 7,01 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,17 a 2,12 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 425, TR = 2,24 min.

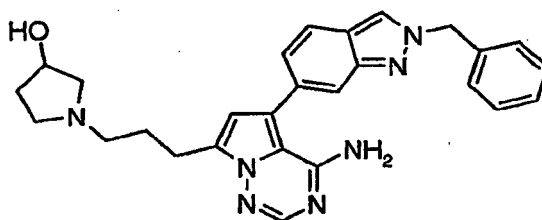
Ejemplo 39: Preparación de 1-{3-[4-Amino-5-(3-benciloxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-7-il]-propil}-pirrolidin-3-ol

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,45 a 7,42 (m, 2H), 7,39 a 7,29 (m, 4H), 7,06 (t, 1H), 7,05 a 7,01 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,40 a 4,35 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,89 a 2,84 (m, 1H), 2,75 a 2,62 (m, 4H), 2,17 a 2,12 (m, 1H), 2,05 a 1,99 (m, 3H), 1,79 a 1,75 (m, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 444, TR = 2,12 min.

Los Ejemplos 40-79 se prepararon como se ha descrito anteriormente usando ejemplo 28 seleccionando los materiales de partida amina apropiados que están disponibles fácilmente y/o cuya síntesis se muestra en el presente documento, y usando los procesos del procedimiento que se ha descrito anteriormente u otros procesos químicos convencionales conocidos en la técnica.

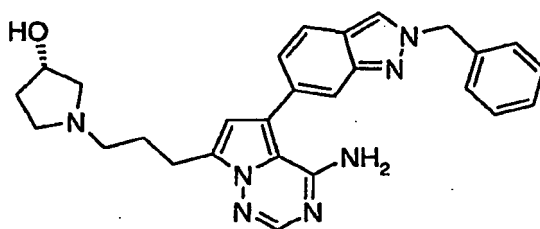
Ejemplo 40: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,23 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,32 a 2,23 (m, 2H), 2,02 a 1,96 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 488, TR = 1,69 min.

Ejemplo 41: Preparación de 1-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-7-il]propil}-pirrolidin-3-ol

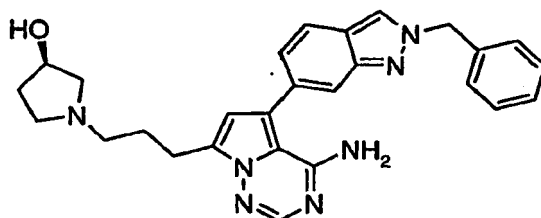
20 RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,82 a 7,80 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,37 a 7,30 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,36 (s ancho, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,88 (t, 1H), 2,76 a 2,64 (m, 5H), 2,18 a 2,12 (m, 1H), 2,04 (t, 2H), 1,80 a 1,75 (m, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 468, TR = 1,21 min.

Ejemplo 42: Preparación de 1-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-7-il]-propil}-pirrolidin-3-(*S*)-ol



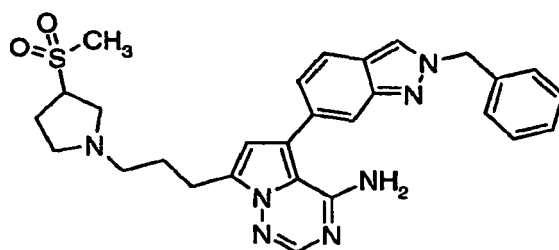
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,16 (s ancho, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,56 a 2,37 (m, 4H), 2,26 (dd, 1H), 2,00 a 1,90 (m, 1H), 1,87 a 1,79 (m, 2H), 1,54 a 1,46 (m, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 468, TR = 2,13 min.

Ejemplo 43: Preparación de 1-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-7-il]-propil}-pirrolidin-3-(*R*)-ol



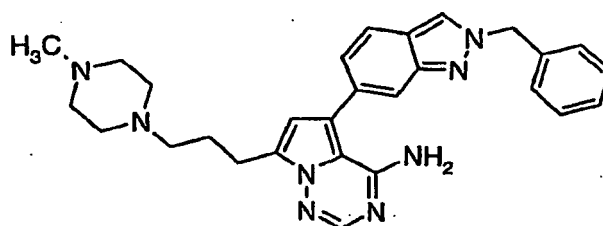
10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,16 (s ancho, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,68 (dd, 1H), 2,53 a 2,32 (m, 4H), 2,27 (dd, 1H), 2,00 a 1,90 (m, 1H), 1,87 a 1,79 (m, 2H), 1,54 a 1,46 (m, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 468, TR = 2,13 min.

Ejemplo 44: Preparación de 5-(2-Bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-[3-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-propil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina



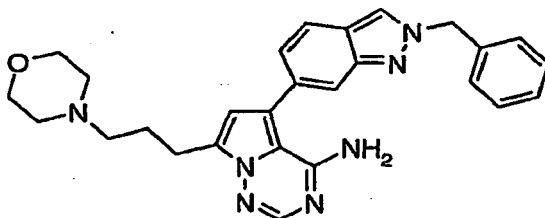
15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,73 (s ancho, 1H), 2,91 a 2,87 (m, 5H), 2,79 (d, 2H), 2,56 a 2,43 (m, 4H), 2,08 a 2,04 (m, 2H), 1,86 a 1,83 (m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 530, TR = 2,10 min.

20 **Ejemplo 45: Preparación de 5-(2-Bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina**



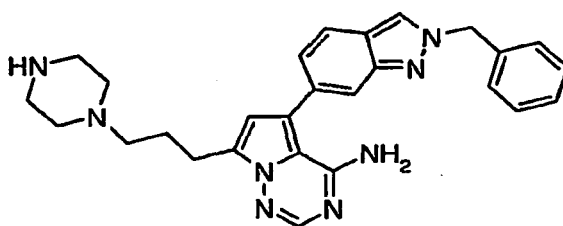
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 a 7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,35 a 2,25 (m, 10H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (t, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 481, TR = 2,05 min.

Ejemplo 46: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-morfolin-4-il-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



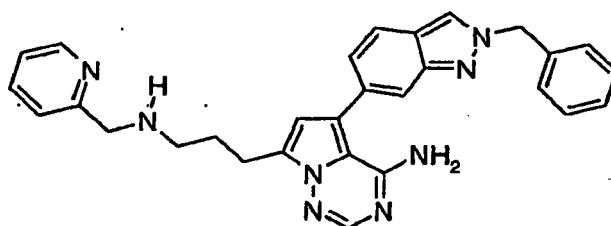
5
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,37 a 2,33 (m, 6H), 1,89 a 1,82 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 468, TR = 2,16 min.

10
Ejemplo 47: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperazin-1-il-propil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



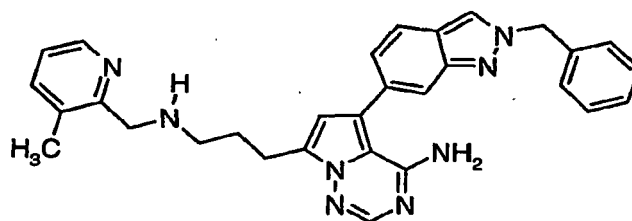
15
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,35 a 3,26 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,65 (s ancho, 2H), 2,40 a 2,26 (m, 5H), 1,86 a 1,82 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 467, TR = 1,97 min.

15
Ejemplo 48: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-{3-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



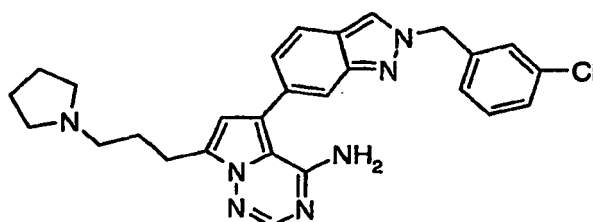
20
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,90 a 1,84 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 489, TR = 1,15 min.

Ejemplo 49: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-{3-[(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



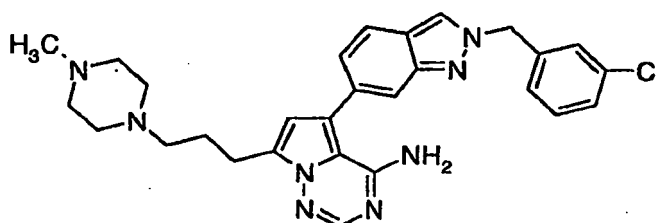
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,13 (s ancho, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,14 a 3,07 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20 a 2,13 (m, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503$, TR = 2,30 min.

5 **Ejemplo 50: Preparación de 5-[2-(3-Clorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-(3-pirrolidin-1-il-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



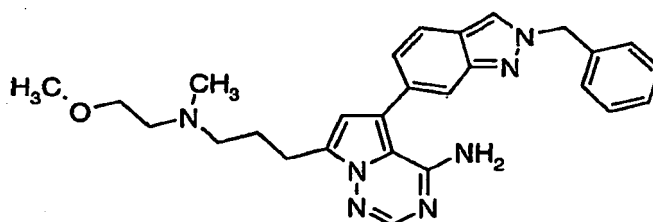
10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 a 7,38 (m, 2H), 7,33 a 7,30 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,48 a 2,39 (m, 6H), 1,89 a 1,82 (m, 2H), 1,68 a 1,63 (m, 4H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486$, TR = 2,35 min.

15 **Ejemplo 51: Preparación de 5-[2-(3-Clorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



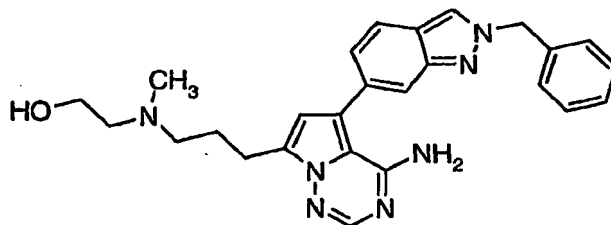
15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 a 7,38 (m, 2H), 7,33 a 7,31 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,35 a 2,16 (m, 10H), 2,12 (s, 3H), 1,86 a 1,82 (t, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515$, TR = 2,18 min.

20 **Ejemplo 52: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[3-[(2-metoxi-etil)-metilamino]-propil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



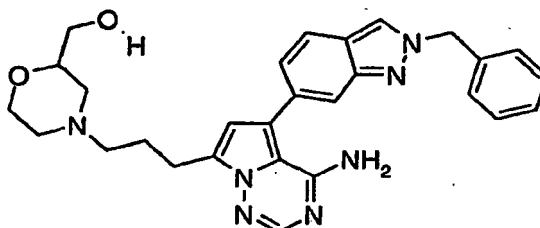
20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 5H), 7,20 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,50 (dd, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 a 1,92 (m, 2H); EN-EM m/z 470,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,07.

Ejemplo 53: Preparación de 2-({3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-metil-amino)-etanol



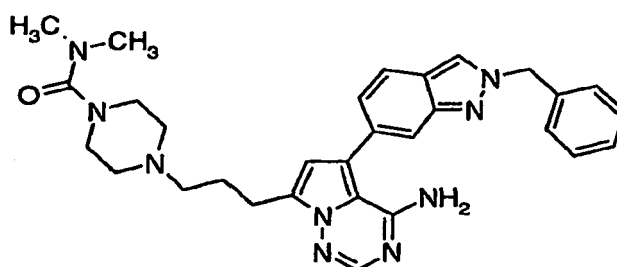
5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,47 a 3,42 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,40 a 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,86 a 1,80 (m, 2H); EN-EM m/z 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,98.

Ejemplo 54: Preparación de (4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-morfolin-2-il)-metanol



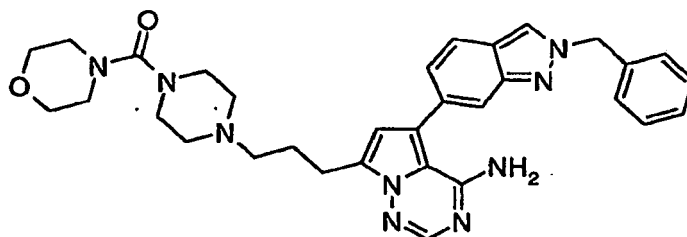
10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,64 a 4,62 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,48 a 3,35 (m, 4H), 3,29 a 3,25 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,34 (t, 2H), 1,95 (t, 1H), 1,87 a 1,82 (m, 2H); EN-EM m/z 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,16.

15 **Ejemplo 55: Preparación de dimetilamida del ácido 4-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil]-piperazin-1-carboxílico**



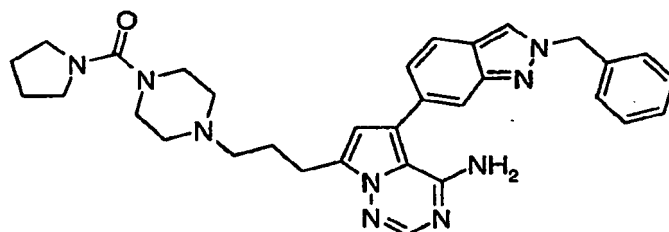
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,15 (d, 2H), 3,07 (t, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,38 a 2,34 (m, 4H), 1,88 a 1,84 (m, 2H); EN-EM m/z 538,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,05.

20 **Ejemplo 56: (4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-morfolin-4-il)-metanona**



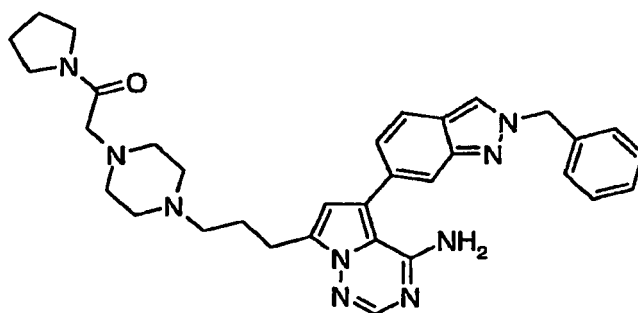
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,53 (t, 4H), 3,14 a 3,12 (m, 4H), 3,10 a 3,07 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,38 a 2,32 (m, 6H), 1,88 a 1,84 (m, 2H); EN-EM m/z 580,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,28.

- 5 **Ejemplo 57:** (4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-propil}-piperazin-1-yl)-pirrolidin-1-il-metanona



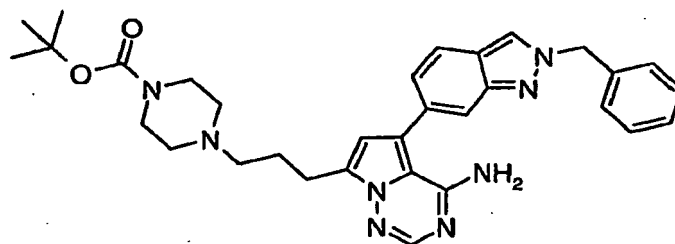
10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,23 a 3,19 (m, 4H), 3,12 a 3,10 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,37 a 2,31 (m, 6H), 1,87 a 1,83 (m, 2H), 1,72 a 1,68 (m, 4H); EN-EM m/z 564,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,20.

- Ejemplo 58:** 2-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-propil}-piperazin-1-yl)-1-pirrolidin-1-il-etanona



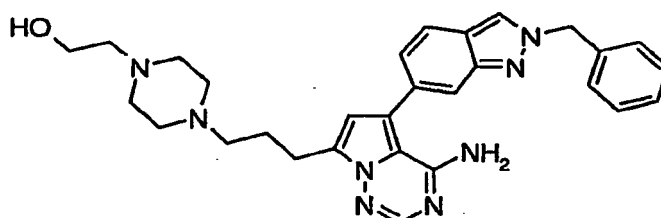
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 a 7,27 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,47 a 3,42 (m, 4H), 3,26 a 3,22 (m, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,43 a 2,25 (m, 6H), 1,83 a 1,71 (m, 6H); EN-EM m/z 578,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,12.

- Ejemplo 59:** éster terc-butílico del ácido 4-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-propil}-piperazin-1-carboxílico



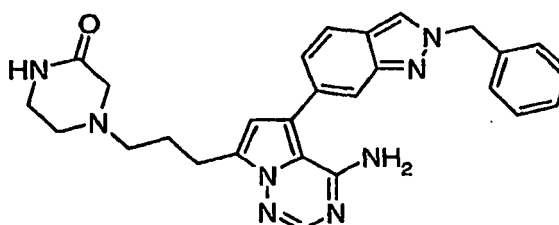
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,29 a 3,25 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,29 (t, 4H), 1,88 a 1,84 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); EN-EM m/z 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,34.

5 **Ejemplo 60: 2-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-propil}-piperazin-1-yl)-etanol**



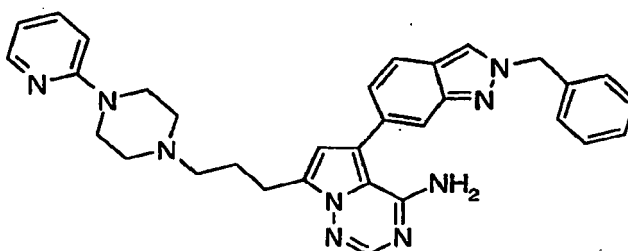
10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,35 (s ancho, 1H), 3,46 a 3,44 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,37 a 2,28 (m, 12H), 1,85 a 1,81 (m, 2H); EN-EM m/z 511,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,91.

Ejemplo 61: 4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-propil}-piperazin-2-ona



15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,14 a 3,11 (m, 2H), 2,91 a 2,87 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,88 a 1,84 (m, 2H); EN-EM m/z 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,99.

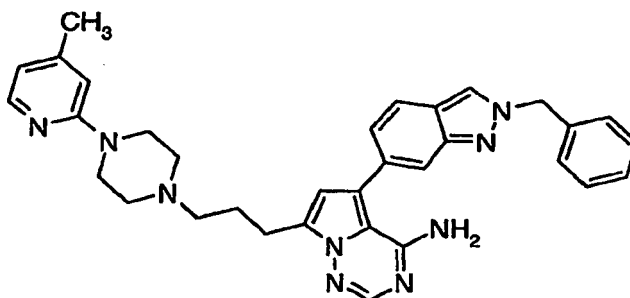
Ejemplo 62: 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[3-(4-piridin-2-yl-piperazin-1-yl)-propil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (ddd, 1H),

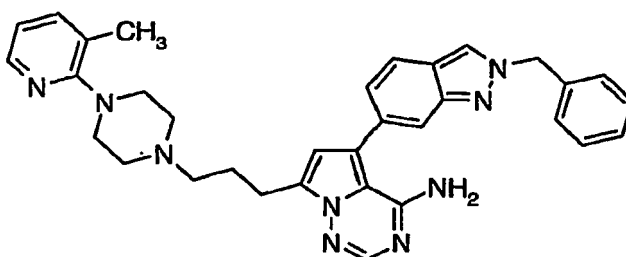
7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,15 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,44 (t, 4H), 2,92 (t, 2H), 2,46 a 2,38 (m, 4H), 1,92 a 1,88 (m, 2H); EN-EM m/z 544,2 $[M+H]^+$, TR (min) 2,17.

Ejemplo 63: 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-{3-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



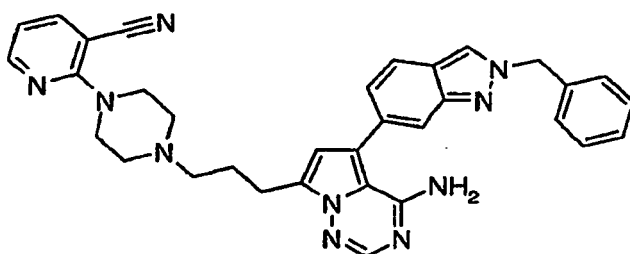
5
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,51 a 2,36 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,94 a 1,86 (m, 2H); EN-EM m/z 558,2 $[M+H]^+$, TR (min) 2,07.

10 **Ejemplo 64:** 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-{3-[4-(3-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



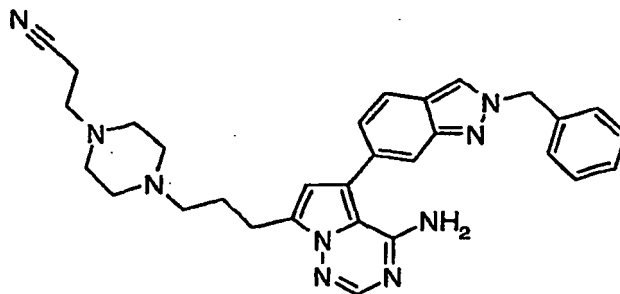
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 a 7,29 (m, 6H), 7,14 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,45 a 2,37 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,92 a 1,87 (m, 2H); EN-EM m/z 558,2 $[M+H]^+$, TR (min) 2,10.

15 **Ejemplo 65:** 2-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo



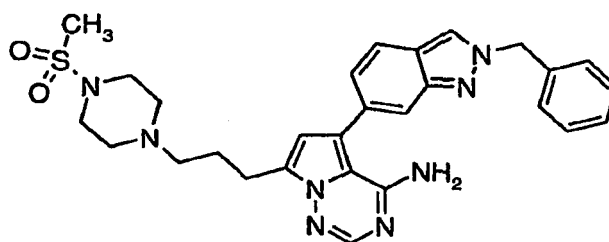
20
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,39 a 8,37 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,61 a 3,57 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,52 a 2,48 (oscurecido por pico de DMSO, 4H), 2,42 (t, 2H), 1,92 a 1,87 (m, 2H); EN-EM m/z 569,3 $[M+H]^+$, TR (min) 2,23.

Ejemplo 66: 3-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-propionitrilo



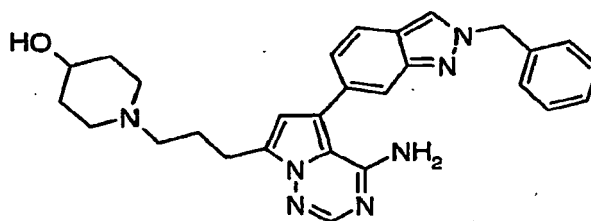
5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,83 a 7,80 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,36 a 7,31 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,69 a 2,46 (m, 14H), 2,02 a 1,97 (m, 2H); EN-EM *m/z* 520,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,06.

Ejemplo 67: 5-(2-Bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-[3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

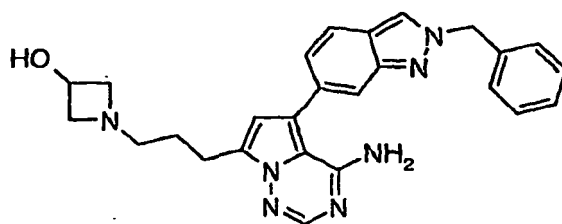


10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,06 (t, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,44 a 2,38 (m, 6H), 1,88 a 1,83 (m, 2H); EN-EM *m/z* 545,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,08.

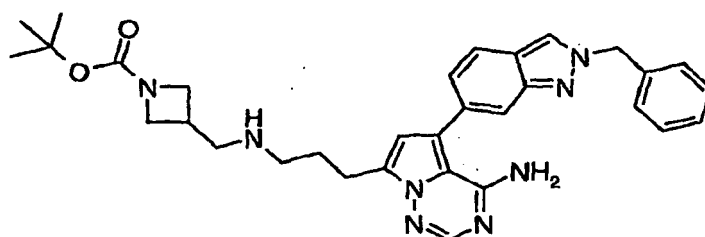
Ejemplo 68: 1-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperidin-4-ol



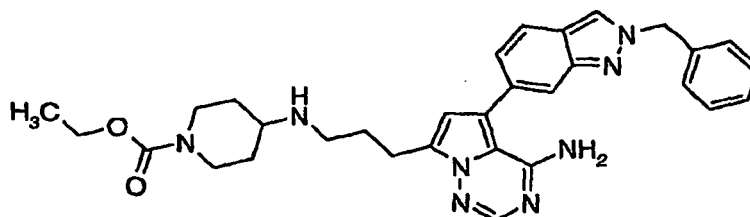
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,39 a 3,34 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,69 a 2,66 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,93 (t, 2H), 1,86 a 1,78 (m, 2H), 1,68 a 1,65 (m, 2H), 1,37 a 1,29 (m, 2H); EN-EM *m/z* 482,3 [M+H]⁺, TR (min) 0,86.

Ejemplo 69: 1-(3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil)-azetidín-3-ol

5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,59 a 4,50 (m, 1H), 4,15 a 4,06 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 2,87 a 2,83 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,42 a 2,38 (m, 2H), 2,32 a 2,25 (m, 0,5H), 1,84 a 1,79 (m, 0,5H), 1,69 a 1,67 (m, 1H); EN-EM m/z 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,17.

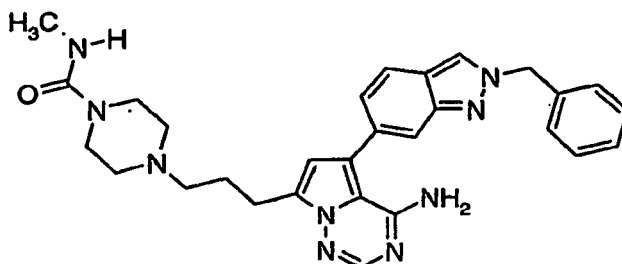
Ejemplo 70: éster terc-butílico del ácido 3-((3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propilamino)-metil)-azetidín-1-carboxílico

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,83 (s ancho, 2H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,65 a 2,58 (m, 3H), 2,51 a 2,49 (m, 1H), 1,86 a 1,82 (m, 2H), 1,34 (s, 9H); EN-EM m/z 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,79.

Ejemplo 71: éster etílico del ácido 4-(3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propilamino)-piperidín-1-carboxílico

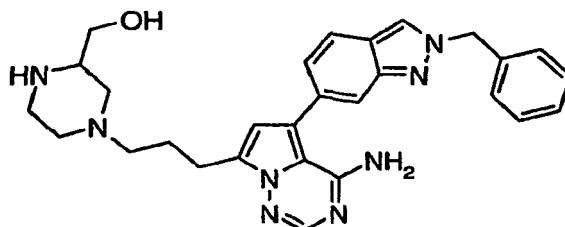
15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,98 (c, 2H), 3,80 (d ancho, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,83 (s ancho, 2H), 2,58 a 2,54 (m, 2H), 1,81 a 1,71 (m, 4H), 1,57 (s, 1H), 1,14 (t, 3H), 1,09 a 1,05 (m, 2H); EN-EM m/z 553,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,67.

Ejemplo 72: metilamida del ácido 4-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-carboxílico



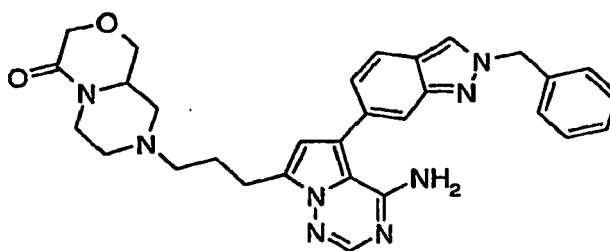
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,39 a 6,36 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,22 (t, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,52 (d, 3H), 2,35 (t, 2H), 2,28 (t, 4H), 1,89 a 1,84 (m, 2H); EN-EM *m/z* 524,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,08.

Ejemplo 73: (4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-2-il)-metanol



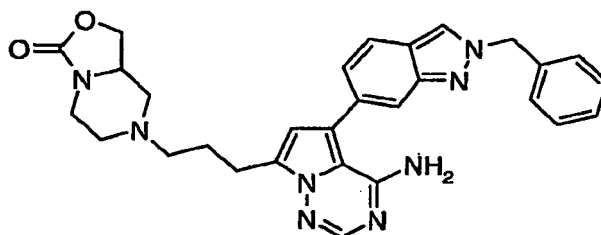
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H): 7,35 a 7,30 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,04 (s ancho, 1H), 3,42 a 3,28 (m, 8 H), 2,95 a 2,79 (m, 5H), 2,39 (s ancho, 1H), 1,86 a 1,84 (m, 2H); EN-EM *m/z* 497,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,93.

Ejemplo 74: 8-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-4-ona



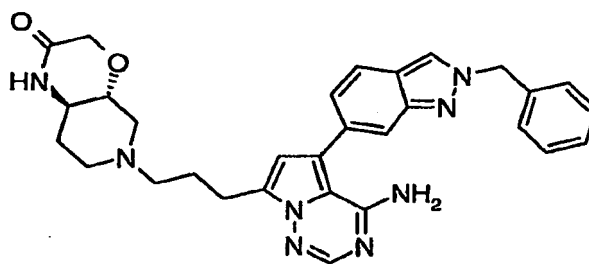
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 a 7,29 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,99 a 3,93 (m, 3H), 3,52 a 3,43 (m, 2H), 2,92 a 2,85 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,41 a 2,37 (m, 2H), 1,89 a 1,83 (m, 2H), 1,68 (t, 1H); EN-EM *m/z* 537,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,10.

Ejemplo 75: 7-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-ona



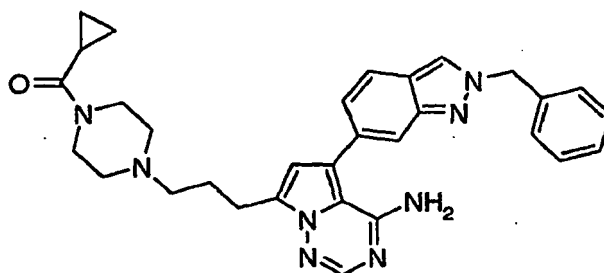
5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,84 a 7,82 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 a 7,33 (m, 5H), 7,24 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,41 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,92 a 3,86 (m, 1H), 3,72 a 3,69 (m, 1H), 3,14 a 2,99 (m, 5H), 2,92 a 2,86 (m, 1H), 2,52 (dt, 2H), 2,05 a 1,96 (m, 3H); EN-EM *m/z* 523,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,11.

Ejemplo 76: 6-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-hexahidropirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona



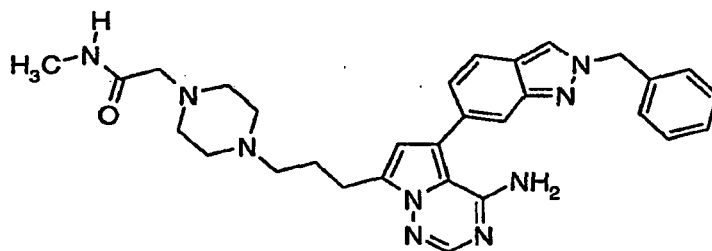
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,29 a 3,22 (m, 1H), 3,01 a 2,94 (m, 2H), 2,87 a 2,79 (m, 3H), 2,46 a 2,38 (m, 2H), 1,96 a 1,75 (m, 4H), 1,30 a 1,23 (m, 2H); EN-EM *m/z* 537,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,15.

Ejemplo 77: (4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-ciclopropil-metanona



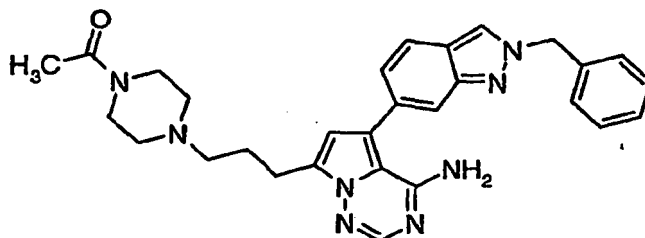
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,63 (s ancho, 2H), 3,42 (s ancho, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,38 (t, 4H), 2,29 (s ancho, 2H), 1,94 a 1,85 (m, 3H), 0,70 a 0,64 (m, 4H); EN-EM *m/z* 535,3 [M+H]⁺, TR (min) 1,18.

Ejemplo 78: 2-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-N-metil-acetamida



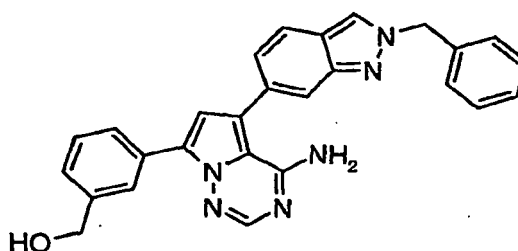
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 a 7,57 (m, 2H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,90 a 2,84 (m, 4H), 2,58 (d, 3H), 2,44 a 2,33 (m, 8H), 1,87 a 1,82 (m, 2H); EN-EM *m/z* 538,3 [M+H]⁺, TR (min) 0,82.

Ejemplo 79: Preparación de 1-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-etanona



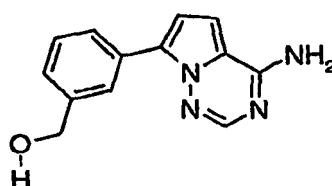
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,41 a 3,36 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,38 a 2,31 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,91 a 1,83 (m, 2H); EN-EM *m/z* 509,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,17.

Ejemplo 80: Preparación de {3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-metanol



15

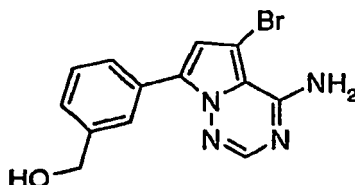
Etapa 1: Preparación de [3-(4-Amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-fenil]-metanol



20 El Intermedio B (3,00 g, 14,1 mmol) y ácido 3-hidroximetilfenil borónico (2,57 g, 16,9 mmol) se suspendieron en 36 ml de 8:1 de tolueno:dioxano y se desgasificaron a través de un proceso de vacío/purga de N₂ (3 ciclos). Se añadieron complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH₂Cl₂ (0,52 g, 0,7 mmol) seguido de 21 ml de carbonato sódico acuoso 2 M y la mezcla se calentó con agitación a 75 °C durante una noche. La

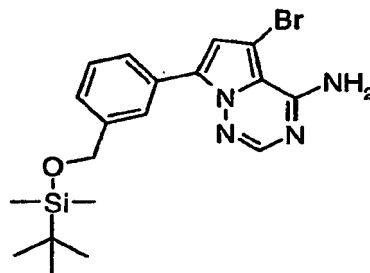
mezcla se dejó enfriar a temp. ambiente (se formó una masa sólida) y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite® y el lecho se lavó bien con EtOAc seguido de MeOH. El filtrado se vertió en un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Isco® (Red-Sep 120, eluyendo con EtOAc al 75%-100%, hexanos), proporcionando 1,54 g (45%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,22 (s a, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,25 (t, 12H), 4,55 (d, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 241,3, TR = 1,51 min.

Etapa 2: Preparación de [3-(4-Amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-fenil]-metanol



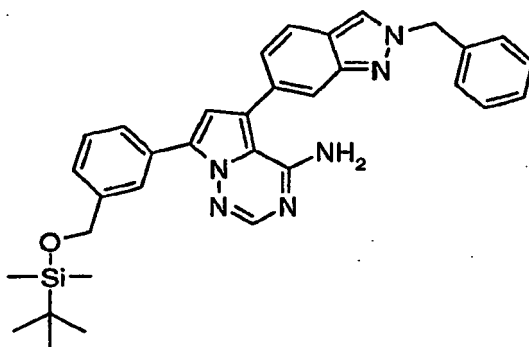
El producto de la etapa 1 (1,54 g, 6,4 mmol) se disolvió en 18 ml de 1:1 de DMF:THF. La mezcla se enfrió a -20 °C (temperatura interna) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,92 g, 3,2 mmol) se añadió en 4 porciones iguales durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora más, tiempo durante el cual la temp. interna se elevó a -5 °C. Se formó una masa sólida, que se diluyó con una mezcla de 15 ml de Na₂CO₃ 2 M, 10 ml de Na₂SO₃ sat. y 60 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a 40 °C, dando 1,96 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s a, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,84 (s a, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,56 (d, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 319,3, 321,1, TR = 2,29 min.

Etapa 3: Preparación de 5-Bromo-7-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



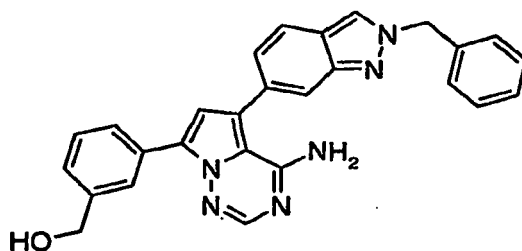
El producto de la etapa 2 (1,96 g, 6,1 mmol) se disolvió en 6 ml de DMF y se añadió imidazol (0,92 g, 13,5 mmol). A la solución resultante se le añadió gota a gota una solución en THF de cloruro de TBDMS (6,8 ml de una solución 1,0 M) durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 6 horas a ta y se calentó a 50 °C durante una noche. El análisis por TLC indicó sólo una conversión -50%. Se añadieron 6,8 ml más de TBDMS-Cl 1 M en THF a 50 °C (con cuidado debido a una leve exotermia) y la agitación continuó durante una hora más a 50 °C. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre 100 ml de agua y 3 x 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido de color pardo. El sólido se trituró con hexanos, se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó en una estufa de vacío a 40 °C, dando 2,19 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,08 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (s a, 1H), 4,63 (s, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); CL-EM [M+H]⁺ = 433,4, 435,2, TR = 4,06 min.

Etapa 4: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



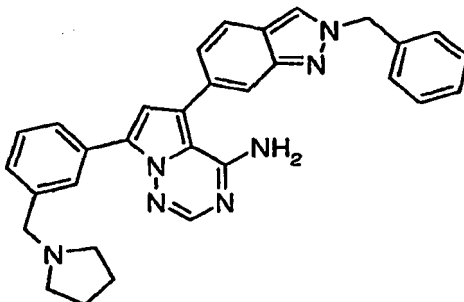
Se suspendió Pd(OAc)₂ (1,1 mg, 0,05 mmol) en una mezcla desgasificada de 3:2 de tolueno:dioxano y se añadió PPh₃ (52 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadieron el producto de la etapa 3 (433 mg, 1,00 mmol) y el Intermedio C (434 mg, 1,30 mmol) seguido de 2,5 ml de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃. La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Isco® (Redisep 40, eluyendo con EtOAc al 75-100%/Hexanos), proporcionando 368 mg (66%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,26-7,12 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,00, (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,64 (s, 2H) 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); CL-EM [M+H]⁺ = 561,5, TR = 3,65 min.

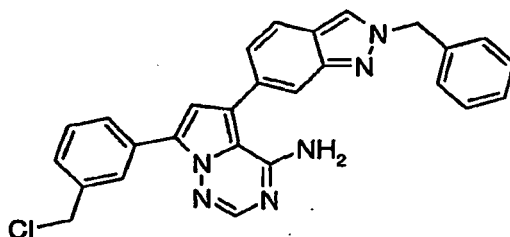
Etapas 5: Preparación del compuesto del título



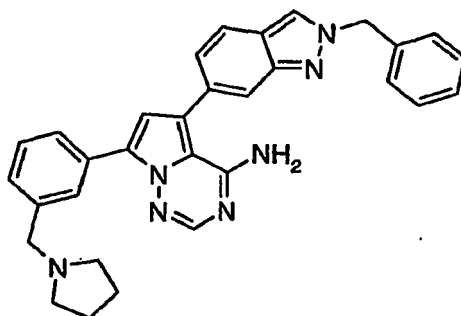
El producto de la etapa 4 (367 mg, 0,65 mmol) se disolvió en 4 ml de 1:1 de EtOH:THF y se añadieron 0,5 ml de agua seguido de la adición de 1 gota de HCl acuoso concentrado. La mezcla se agitó durante 1 hora (se formó un precipitado) y el sólido se recogió por filtración, se lavó con THF y se secó al aire durante una noche, dando 286 mg (98%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02, (s, 1H) 7,96-7,86 (m, 2H) 7,80 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,46-7,30 (m, 6H), 7,28 (d, 1H), 7,26 (s a, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,60 (s, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 447,3, TR = 2,72 min.

Ejemplo 81: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



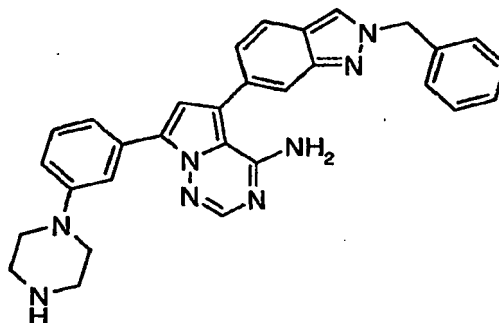
Etapa 1: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-clorometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

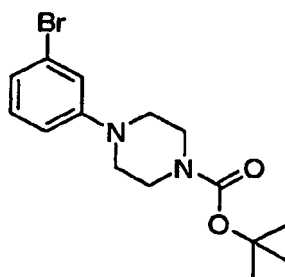
5 Se suspendió {3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-metanol (254 mg, 0,57 mmol) en 2 ml de dioxano y se añadió SOCl_2 (83 μl , 1,1 mmol) seguido de la adición gota a gota de piridina (0,14 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso 2 M. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con 3 x 10 ml de MeOH al 10%/EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H_3PO_4 acuoso 1 M y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO® Rediseq 12, EtOAc del 80% al 100%/hexanos, proporcionando 65 mg (24%) del compuesto del título en forma de un sólido crujiente. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08, (d, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,83 (d, 1H) 7,70 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,60 (s, 2H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,3, 467,2$, TR = 3,24 min.

Etapa 2: Preparación el compuesto del título

15 El producto de la etapa 1 (60 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF y se añadió K_3PO_4 (33 mg, 0,16 mmol). La mezcla se trató con pirrolidina (0,15 ml, 1,55 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se recogió y se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo al 10% - 90%/agua (TFA al 0,1%), proporcionando 29 mg (54%) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,84, (d, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,40 (t, 1H) 7,37-7,34 (m, 6H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,42 (s a, 4H), 1,70 (s a, 4H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500,2$, TR = 2,42 min.

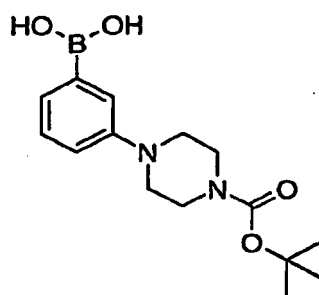
20 **Ejemplo 82: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperazin-1-il-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**

Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxílico



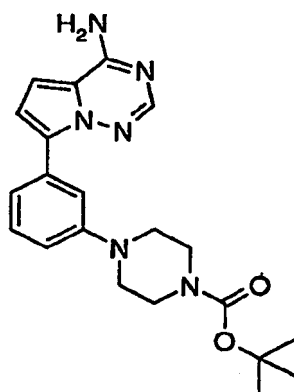
- 5 Se disolvió N-3-bromofenilpiperazina (2,41 g, 10,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g, 10,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ durante -10 minutos (desprendimiento de gas vigoroso). La mezcla se agitó a ta durante 1 hora después de que cesara el desprendimiento de gas, después se concentró al vacío y se secó en una estufa de vacío a 30 °C durante 3 horas, proporcionando el producto. RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,14 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97, (dd, 1H) 6,84 (dd, 1H) 7,40 (t, 1H) 3,55 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,48 (s, 9H); CL-EM [M+H]⁺ = 343,0, TR = 4,03 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-fenilborónico



- 10 El producto de la etapa 1 (682 mg, 2,00 mmol) se disolvió en 8 ml de THF y se enfrió a -70 °C en un baño de hielo seco/isopropanol. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (0,88 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 2,20 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a -70 °C, se añadió borato de triisopropilo (0,56 ml, 2,40 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzase la ta durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y se añadió 1 ml de NaOH acuoso 4 M, y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 2 porciones de Et₂O. La fase de Et₂O se extrajo de nuevo con agua y el pH de las fases acuosas combinadas se ajustó a 6 con H₃PO₄ acuoso 1 M. La fase orgánica se extrajo con 2 porciones de EtOAc y las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dando 406 mg de un sólido pegajoso de color blanco. CL-EM [M+H]⁺ = 343,0, TR = 4,03 min.

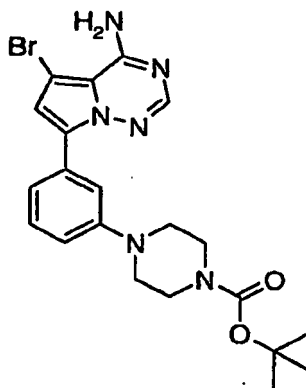
- 20 Etapa 3: Preparación de éster terc-butilico del ácido 4-[3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico



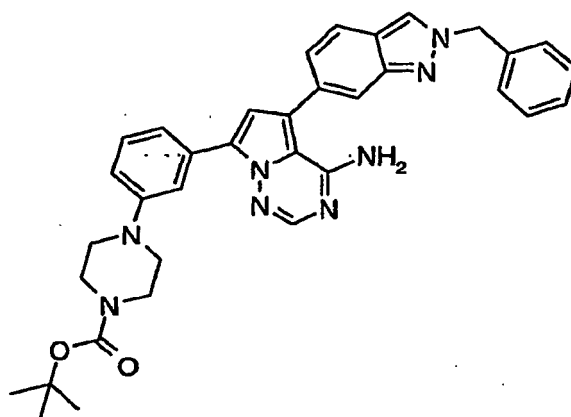
El Intermedio B (230 mg, 1,08 mmol) y el producto de la etapa 2 (396 mg, 1,30 mmol) se disolvieron en 5 ml de 3:2 de dioxano:tolueno y se desgasificaron a través de un vacío/purga de N₂ (3 ciclos). Se añadió un complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II)-diclorometano (39 mg, 0,05 mmol) seguido de 2,2 ml de

- 5 Na_2CO_3 acuoso 2 M y la mezcla se calentó con agitación a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción de color verde oscuro se enfrió a temp. ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó bien con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, Na_2CO_3 acuoso 2 M, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Isoc Red-Sep 40, EtOAc al 80%-100%/hexanos, dando 173 mg (41%) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,61, (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H) 3,45 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,10$, TR = 2,71 min.

Etapa 4 Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico



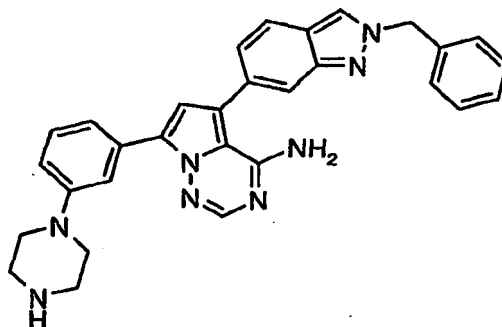
- 10 El producto de la etapa 3 (160 mg, 0,40 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF y se añadió 1 ml de THF. La mezcla se enfrió a -20 °C (baño de isopropanol/hielo/hielo seco) y se añadió en 4 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (58 mg, 0,20 mmol) durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora más, durante lo cual la temp. interna se elevó a -5 °C. Se diluyó con una mezcla de 1 ml de Na_2CO_3 2 M, 1 ml de Na_2SO_3 sat. y 6 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió EtOAc (10 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 15 ml de EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 acuoso 2 M, agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Isco® (Red-sep 12, eluyendo con hexanos al 60-100%/EtOAc), proporcionando 157 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,98-7,64 (s a, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,797 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473, 475$, TR = 2,80 min.
- 15
- 20 Etapa 5: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil]-piperazin-1-carboxílico



- 25 El producto de la etapa 4 (150 mg, 0,32 mmol) y el Intermedio C (138 mg, 0,41 mmol) se disolvieron en 2 ml de 1:1 de tolueno:dioxano y se desgasificaron con una secuencia de vacío/purga de N_2 (3 x). Se añadió un complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con cloruro de metileno (12 mg, 0,02 mmol) seguido de 1 ml de una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El baño de calentamiento se retiró y la mezcla se diluyó con agua y EtOAc (5 ml cada vez). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se

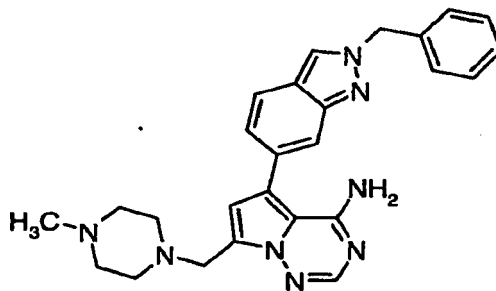
concentraron al vacío. El residuo se purificó por Isco® (Red-sep 12 eluyendo con EtOAc al 70%-100%/hexanos), dando 77 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s a, 2H), 7,40-7,24 (m, 7H), 7,22 (s, 1H), 7,08, (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,42 (s, 9H); CL-EM [M+H]⁺ = 601,3, TR = 3,12 min.

5 Etapa 6: Preparación del compuesto del título

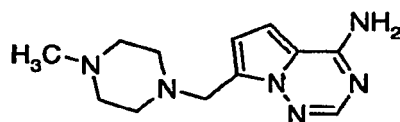


10 El producto de la etapa 5 (55 mg, (0,09 mmol) se disolvió en 1 ml de CH₂Cl₂ y se añadió gota a gota 1 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se añadió agua y el pH se ajustó a 9 mediante la adición de K₃PO₄ acuoso. La mezcla se concentró al vacío y los sólidos obtenidos se extrajeron con MeOH, y después se concentraron de nuevo al vacío. El residuo sólido obtenido se extrajo de nuevo con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 14 mg (30%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s a, 2H), 7,39-7,24 (m, 7H), 7,22 (s, 1H), 7,11-7,01, (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,84 (m, 4H); CL-EM [M+H]⁺ = 501,2, TR = 2,24 min.

15 **Ejemplo 83: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**

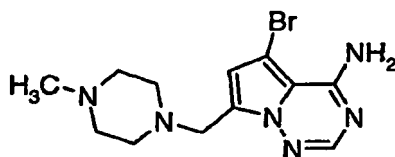


Etapa 1: Preparación de la síntesis de 7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



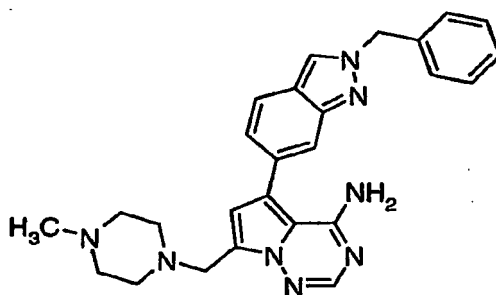
20 Una mezcla del Intermedio A (150 mg, 1,1 mmol), N-metilpiperazina (0,13 ml, 1,2 mmol) y formaldehído acuoso (0,09 ml, 1,2 mmol) se disolvió en ácido acético (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 -2,80 (a, 8H), 4,00 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 5-Bromo-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



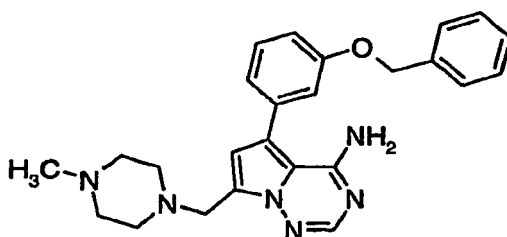
- 5 El producto de la etapa 1 (350 mg, 1,2 mmol) se disolvió en THF. La temperatura se redujo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (203 mg, 0,6 mmol) en la solución como un sólido en 3 porciones. La mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Biotage®. RMN ^1H (CD_2Cl_2) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 -2,80 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 6,20 (a, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). CL-EM M+1 325,1, 1,02 min.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

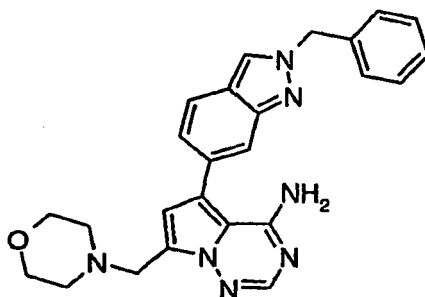


- 10 El producto de la etapa 2 (50 mg, 0,15 mmol), el Intermedio C (51 mg, 0,15 mmol), y el complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ con diclorometano (5 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en una solución 1:1 de tolueno/dioxano (10 ml) y se añadió Na_2CO_3 2 M (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó en una atmósfera de N_2 a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La fase orgánica se separó de la mezcla resultante, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (6/4 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), proporcionando 14 mg (20%) del compuesto del título. RMN ^1H (CD_3OD) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 -2,80 (m, 8H), 4,00 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,40 (s, 1H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,0$, TR = 2,12 min.

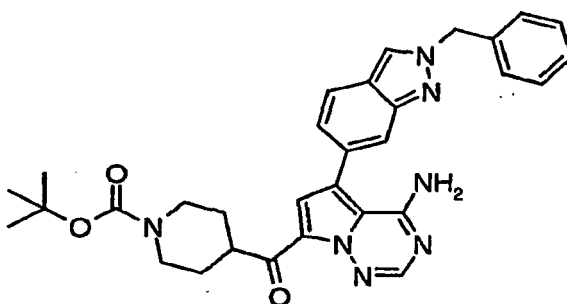
Ejemplo 84: Preparación de 5-(3-Benciloxi-fenil)-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



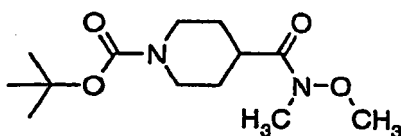
- 20 Usando el procedimiento descrito en Etapa 3 del Ejemplo 83, y sustituyendo el Intermedio C por ácido 3-benciloxifenilborónico, se preparó el compuesto del título. RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,37 (s a, 2H), 5,34, (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,76-2,29 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,9$, TR = 2,17 min.

Ejemplo 85: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-morfolin-4-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

5 Usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 83 y sustituyendo N-metilpiperazina por morfolina, el Intermedio A se convirtió en el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,70 (m, 6H); ; CL-EM [M+H]⁺ = 439,9, TR = 1,08 min.

Ejemplo 86: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-piperidin-1-carboxílico

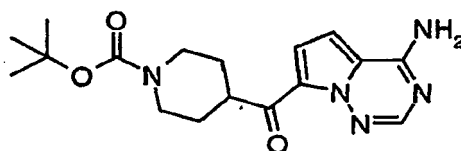
10

Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico

15

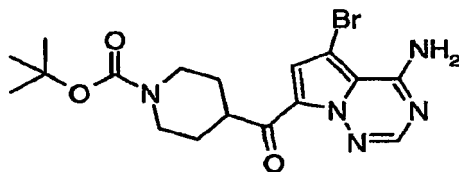
Se disolvió ácido N-BOC-piperidin-4-carboxílico (3,00 g, 13,08 mmol) en THF y se añadió en porciones CDI (4,00 g, 24,7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,00 g, 41 mmol) y la agitación continuó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo 3 veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó Biotage®, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 4,12 (d,2H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,76 (t, 2H), 1,70 (dd, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,45(s, 9H).

20

Etapa 2: Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

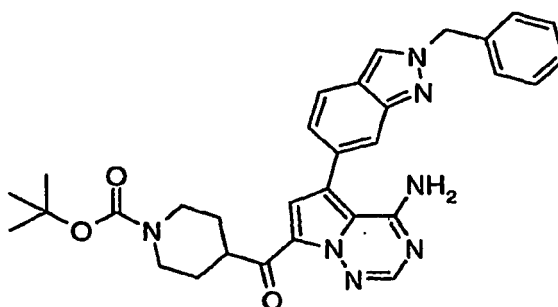
Una solución del Intermedio B (524 mg, 2,46 mmol) en 5 ml de THF se enfrió a -78°C , y se añadió n-BuLi (3,7 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 9,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C , durante 2 h y se añadió lentamente una solución del producto de la etapa 1 (1,00 g, 3,6 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a -78°C , y después durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla resultante, se la añadió una solución acuosa de NH_4Cl , y se usó acetato de etilo para extraer el producto. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Biotage®, proporcionando 350 mg (41%) del compuesto del título. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,50 (s, 9H), 1,60 -2,00 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,80 (t, 1H), 4,10 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,00 (s, 1H); CL-EM $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 368, TR = 2,53 min..

Etapa 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-5-bromo-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil)-piperidin-1-carboxílico



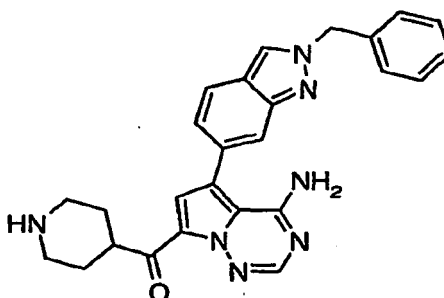
El producto de la etapa 2 (280 mg, 0,810 mmol) se disolvió en THF. La solución se enfrió a -30°C . Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (139 mg, 0,49 mmol) en la solución. La mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío reducido. El residuo se purificó por Biotage®, proporcionando el compuesto del título. CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 425,82, TR = 3,16 min.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título



El producto de la etapa 3 (330 mg, 0,78 mmol) y el Intermedio C (337 mg, 1,01 mmol) se disolvieron en 7 ml de dioxano:etanol (5:2) y la mezcla se trató con carbonato sódico 2 M (7 ml) y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferrocenil)paladio (27 mg). La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de Celite®. Se añadió acetato de etilo y el producto se extrajo en la solución acuosa. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por Biotage®, proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (CD_2Cl_2) δ 1,50 (s, 9H), 1,60 -2,00 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,80 (t, 1H), 4,10 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,80 (dd, 2H), 8,10 (m, 2H). CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 574,1, TR = 3,36 min.

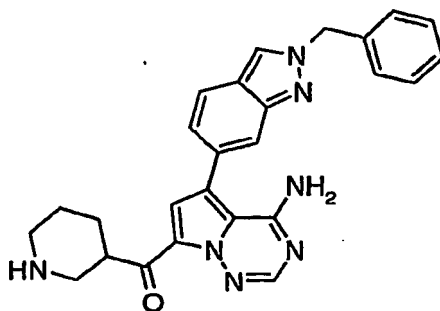
Ejemplo 87: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-4-il-metanona



El producto de la etapa 4 del ejemplo 86 (25 mg, 0,045 mmol) se disolvió en 1 ml de 1:1 de TFA:CH₂Cl₂, y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,80 -2,20 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 453,1, TR = 2,15 min.

5

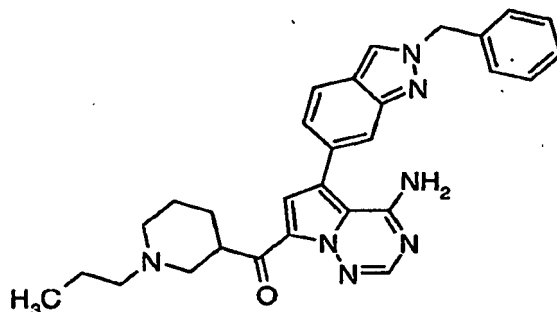
Ejemplo 88: Preparación de 4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-3-il-metanona



10

Usando el procedimiento descrito en Etapas 1-4 del Ejemplo 86 y el Ejemplo 87 y sustituyendo ácido *N*-BOC-piperidin-4-carboxílico por ácido *N*-BOC piperidin-3-carboxílico, se preparó el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,30 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 3H); CL-EM [M+H]⁺ = 453,1, TR = 2,25 min.

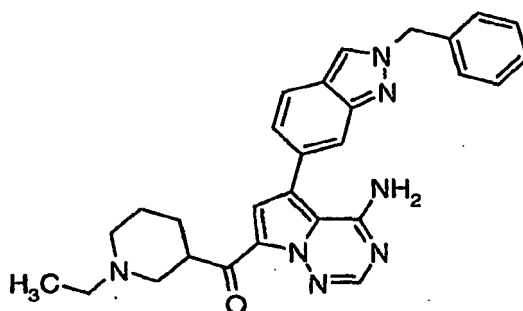
Ejemplo 89: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1-propil-piperidin-3-il)-metanona



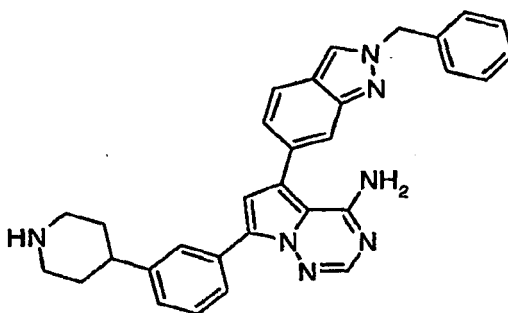
15

El Ejemplo 88 (30 mg, 0,066 mmol) se disolvió en 3 ml de acetona y se añadió trietilamina (1 ml) seguido de 1-bromopropano (7 μl, 0,079 mmol). La mezcla se agitó durante 1 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 6H), 7,22 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,26-2,94 (m, 6H), 2,40 -1,56 (m, 6H), 1,41 (t, 3H); CL-EM [M+H]⁺ = 494,3, TR = 2,83 min.

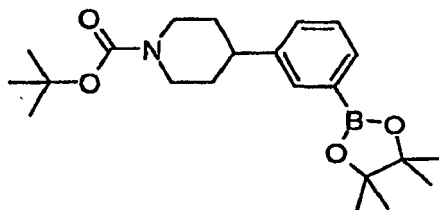
20

Ejemplo 90: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1-etil-piperidin-3-il)-metanona

5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 y sustituyendo 1-bromopropano por 1-bromoetano, el Ejemplo 88 se convirtió en el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 6H), 7,23 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,26-2,94 (m, 6H), 2,40-1,56 (m, 4H), 1,40 (t, 3H); CL-EM [M+H]⁺ = 480,3, TR = 2,27 min.

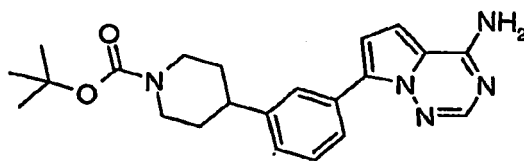
Ejemplo 91: 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperidin-4-il-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

10 Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



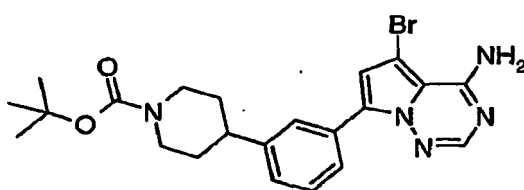
15 Usando el procedimiento que se ha descrito para la preparación del Intermedio C, se convirtió el éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico en el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,63 (s a, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,83-2,62 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (ddd, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



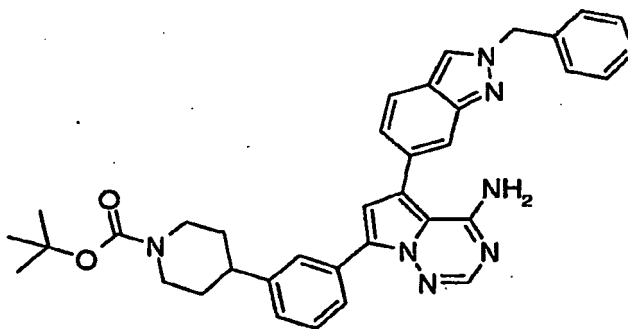
5 Usando el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 80, el producto de la etapa 1 anterior, y el Intermedio B se convirtieron en el compuesto del título. RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 1,50 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 3H), 5,50 (a, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,10 (s, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 393,9, TR = 2,87 min.

Etapa 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



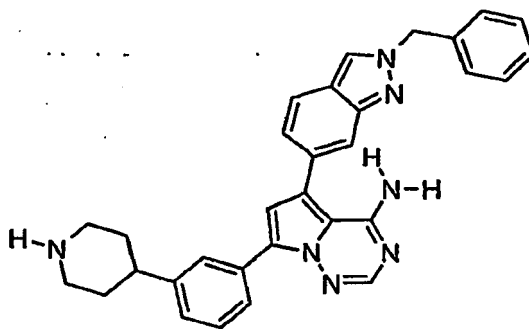
10 Usando el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 80, el producto de la etapa 2 anterior se convirtió en el compuesto del título. RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 1,50 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 3H), 5,50 (a, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,10 (s, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 473,8, TR = 3,52 min.

Etapa 4: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil]-piperidin-1-carboxílico



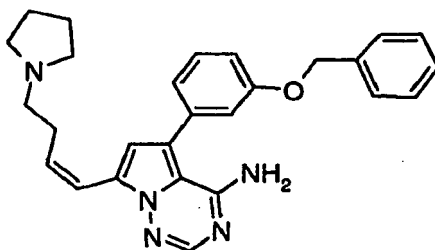
15 Usando el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 80, el producto de la etapa 3 anterior y el Intermedio C se convirtieron en el compuesto del título. RMN ¹H (CD₂Cl₂) 1,50 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,80 (a, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,50 (m, 9H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 600,1, TR = 3,55 min.

20 Etapa 5: Preparación del compuesto del título

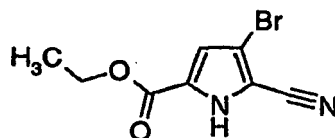


5 El producto de la etapa 4 se disolvió en 5 ml de HCl 4 M en dioxano y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla resultante se le añadió acetato de etilo (10 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 2 M (2 ml). La solución orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa. (CH₂Cl₂/MeOH). δ RMN ¹H (CD₂Cl₂) 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,80 (a, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,50 (m, 9H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 500,2, TR = 2,39 min.

Ejemplo 92: 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-[(1Z)-4-pirrolidin-1-ilbut-1-en-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

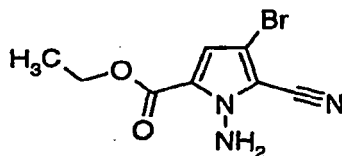


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



10 A una solución enfriada (0 °C) de 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Belanger, P. Tetrahedron Lett. 1979, 20, 2505) (9,50 g, 43,6 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (3,87 ml, 43,6 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y en agitación durante 17 h. La reacción se interrumpió con la adición de DMF (17 ml), la reacción se calentó (50 °C) durante 2 h, después se enfrió a ta y se agitó durante 2 h más.
 15 La mezcla se vertió sobre hielo-agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 10% al 25% en hexanos, proporcionando 7,88 g (74%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,77 (s a, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 4,28 (c, 2 H), 1,29 (t, 3 H).

20 Etapa 2: Preparación de 1-amino-4-bromo-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



25 A una solución de 4-bromo-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,70 g, 11,1 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió polvo al 95% de hidruro sódico (323 mg, 12,8 mmol). La mezcla se agitó (ta) durante 20 min y después se añadió en una porción óxido de (aminooxi)(difetil)fosfina (3,89 g, 16,7 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se volvió espesa y se añadió más cantidad de DMF (25 ml). La reacción se calentó (50 °C) durante 3 h, se dejó enfriar a

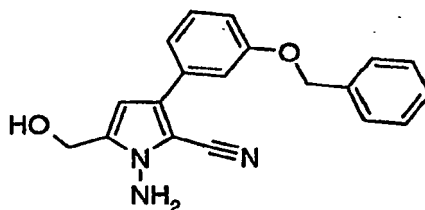
ta y en agitación durante 17 h. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad, proporcionando 2,8 g (100%) del producto deseado, que contenía impurezas especulares. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,95 (s, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 4,28 (c, 2 H), 1,29 (t, 3 H).

5 Etapa 3: Preparación de 1-amino-4-[3-(benciloxi)fenil]-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



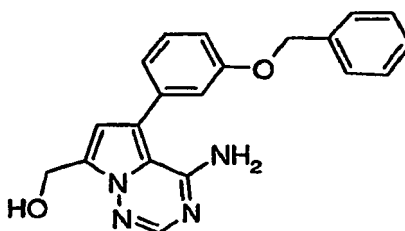
10 A una solución agitada de 1-amino-4-bromo-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,43 g, 5,55 mmol), ácido 4-benciloxibencenoborónico (3,80 g, 16,7 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (453 mg, 0,56 mmol) en DME desgasificado (41 ml) se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 8,3 ml). La reacción se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta de filtro se aclaró bien con acetato de etilo. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (75 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 10 al 20% en hexanos, proporcionando 1,0 g (50%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,43 (m, 2 H), 7,41-7,25 (m, 6 H), 7,18 (s, 1 H), 7,02-6,97 (m, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 4,31 (c, 2 H), 1,33 (t, 3 H); EN-EM m/z 362,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,38.

15 Etapa 4: Preparación de 1-amino-3-[3-(benciloxi)fenil]-5-(hidroximetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo



20 A una solución de 1-amino-4-[3-(benciloxi)fenil]-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,77 mmol) en etanol (24 ml) se le añadió borohidruro sódico (523 mg, 13,8 mmol). La mezcla se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La reacción se interrumpió con la adición de agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad, obteniendo 883 mg (100%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 7,25-7,19 (m, 2 H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,41 (s, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 5,23 (t, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,49 (d, 2 H).

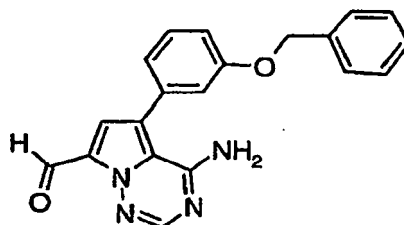
25 Etapa 5: Preparación de {4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metanol



30 A una solución de 1-amino-3-[3-(benciloxi)fenil]-5-(hidroximetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (883 mg, 2,77 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió acetato de formamida (3,81 g, 36,6 mmol). La mezcla se calentó (80 °C) durante 2 h y después se añadió carbonato potásico (5,89 g, 42,6 mmol). La mezcla continuó calentándose (80 °C) durante 4 h más y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por

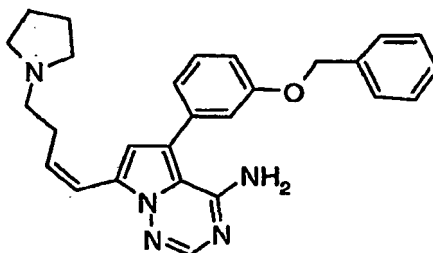
cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, obteniendo 330 mg (31%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 7,07-7,05 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 5,19 (t, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,74 (d, 2 H); EN-EM *m/z* 347,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,40.

5 Etapa 6: Preparación de 4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



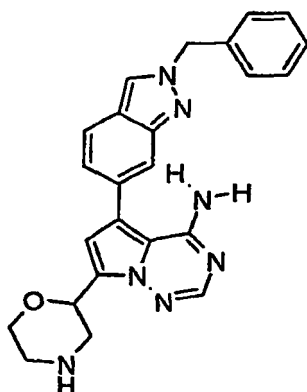
10 A una solución de {4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metanol (300 mg, 0,87 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (492 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó (ta) durante 4 h. La reacción se interrumpió con la adición de una mezcla 1:1 de NaHCO₃ acuoso saturado y una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 1 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando 105 mg (35%) del producto deseado, que se usó sin purificación adicional. EN-EM *m/z* 345,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,12.

Etapa 7: Preparación del compuesto del título



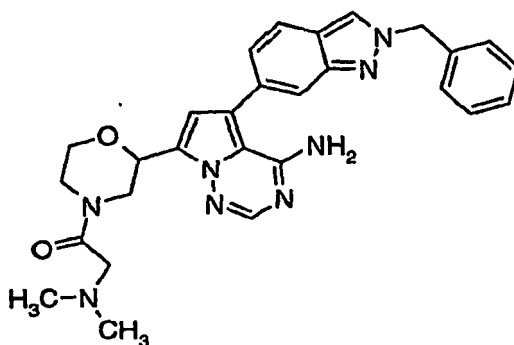
15 A una suspensión de bromuro de trifenil(3-pirrolidin-1-ilpropil)fosfonio (660 mg, 1,45 mmol) en tetrahidrofurano (9,7 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (700 μl, 1,74 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se añadió 4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído (100 mg, 0,29 mmol). La mezcla continuó en agitación a ta durante 17 h más. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó a través de TLC preparativa eluyendo con 9:1 de acetato de etilo/metanol (que contenía hidróxido de amonio concentrado al 1%), proporcionando 1,4 mg (1%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (s, 1 H), 7,48-7,28 (m, 6 H), 7,14-7,04 (m, 3 H), 6,98 (d, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,84-5,75 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 2,91-2,73 (m, 8 H), 1,94-1,85 (m, 4 H); EN-EM *m/z* 440,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,54.

Ejemplo 93: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-morfolin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



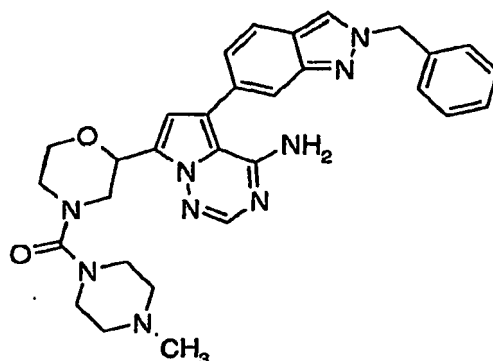
Una suspensión de 2-[4-amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4 ml) y la solución se dejó en agitación durante 10 min. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en 25 ml de 1,2-dicloroetano. Esta solución se disolvió de nuevo en 1,2-dicloroetano y se concentró al vacío. Este proceso se repitió 2 veces más, produciendo un semi-sólido de color pardo. La trituración con éter:hexanos proporcionó el producto deseado 560 mg (99%) en forma de un sólido de color pardo; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,65 a 7,73 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 a 7,41 (m, 5H), 7,13 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6,76 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,09 (dd, 1H, J = 10, 2 Hz), 4,12 (dd, 1H, J = 6, 2 Hz), 3,85 a 3,94 (m, 1H), 3,65 a 3,76 (m, 1H), 3,15 a 3,23 (m, 1H), 2,98 a 3,08 (m, 1H), 2,80 -2,96 (m, 2H); EN-EM *m/z* 426,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,11.

Ejemplo 94: Preparación de 5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-{4-[(dimetilamino)acetil]morfolin-2-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



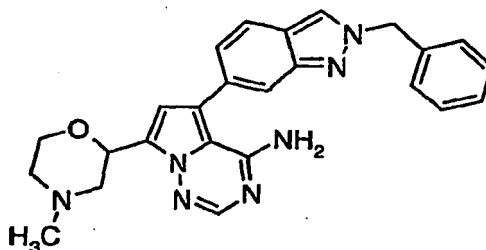
Una solución en THF (1 ml) que contenía 5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-morfolin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (170 mg, 0,315 mmol), hexafluorofosfato de (1*H*-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (209 mg, 0,47 mmol), *N*-metilmorfolina (111 mg, 1,1 mmol) y clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina (65,9 mg, 0,47 mmol) se agitó a ta durante una hora. La reacción se diluyó con 1 ml de MeOH y se trató con una solución al 25% de metóxido en MeOH (100 μl, 2 mmol). Después de 30 min más de agitación a ta, la reacción se repartió entre EtOAc y una solución 2 N de carbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color naranja oscuro. Este material se recogió en 9,5 ml de CH₂Cl₂ y 0,5 ml de NH₃ 7 N en MeOH. La solución resultante se filtró a través de una capa de sílice (pretratada con NH₃) y los volátiles se eliminaron al vacío. La trituración del sólido resultante con éter proporcionó 114 mg (71%) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H, J = 4 Hz), 7,60 (s, 1 H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,80 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,89-5,06 (m, 1H), 4,18-4,52 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 2H), 3,21-3,65 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); EN-EM *m/z* 511,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,12 min.

Ejemplo 95: Preparación de 5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]morfolin-2-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



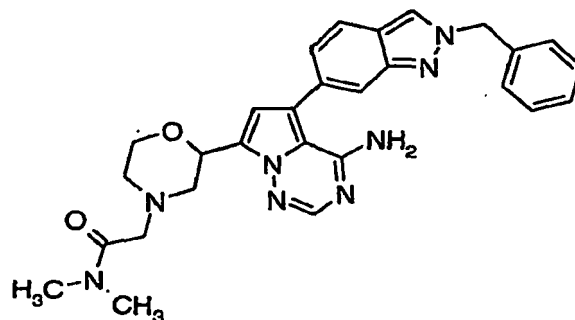
Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-morfolin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (59,1 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (18 mg, 0,11 mmol) y N-metilmorfolina (28 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante 1 h a ta, la reacción se diluyó con 1 ml de MeOH y se diluyó con EtOAc y una solución 1 N de carbonato sódico. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo, proporcionando 41 mg (67%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,95 (d, 1 H, J = 3 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,14 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,81 (d, 1 H, J = 4 Hz), 5,65 (s, 2 H), 5,10-5,15 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1 H), 3,95-4,25 (m, 3H), 3,65-3,85 (m, 3H), 3,49-3,60 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,14 -3,25 (m, 1H); EN-EM m/z 552,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,21.

Ejemplo 96: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-metilmorfolin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



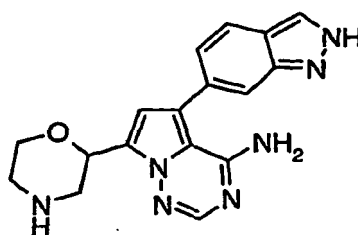
Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-morfolin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (65 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se enfrió a -40 °C y se trató con yoduro de metilo (20,5 mg, 0,145 mmol) en forma de una solución en DMF (1 ml) y carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó 3 veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH:NH₃, proporcionando 17,9 mg (34%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,65 a 7,73 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 a 7,41 (m, 5H), 7,13 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6,76 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,98 (dd, 1H, J = 11, 2 Hz), 4,08 (dd, 1H, J = 6, 2 Hz), 3,85 a 3,94 (m, 1H), 3,15 a 3,23 (m, 1H), 2,98 a 3,08 (m, 1H), 2,80 -2,96 (m, 2H), 2,11 (s, 3H); EN-EM m/z 440,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,07.

Ejemplo 97: Preparación de 2-{2-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]morfolin-4-il}-N,N-dimetilacetamida

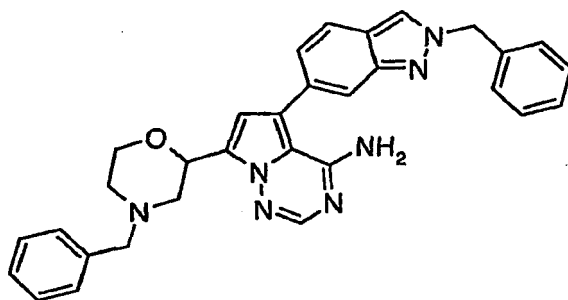


5 Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-morfolin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (247 mg, 0,521 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (115 mg, 0,94 mmol), carbonato potásico (658 mg, 4,8 mmol) y yoduro potásico (19 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 60 °C durante 18 h. El tratamiento acuoso básico y la purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃) dio 312 mg (50%) del compuesto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H, J = 9, 1 Hz), 7,53 (s, 1 H), 7,25 a 7,36 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,09 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6,60 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 2H); EN-EM *m/z* 523,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,21.

10 **Ejemplo 98: Preparación de 5-(2H-indazol-6-il)-7-morfolin-2-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

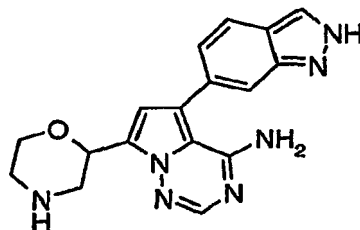


Etapa 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bencilmorfolin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



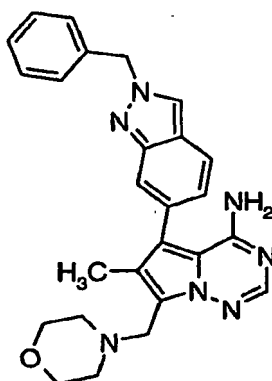
15 Una mezcla agitada y desgasificada de 7-(4-bencilmorfolin-2-il)-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (701 mg, 1,81 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (350 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) se agitó en una atmósfera de N₂ durante 30 min a 80 °C, y después se trató con 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (754 mg, 2,26 mmol), K₃PO₄ (765 mg, 3,61 mmol) y H₂O (165 mg, 9 mmol). La reacción se calentó (100 °C) durante 1 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y MeOH (2,5 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho largo de sílice. Después de la retirada de los volátiles al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de MeOH del 1% al 10% en CH₂Cl₂, proporcionando 401 mg (43%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,57 (s, 1 H), 7,21-7,38 (m, 5 H), 7,12 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6,73 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 5,10 (dd, 1H, J = 10, 2 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 10, 9 Hz), 3,57 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,97 (d, 1H, J = 12 Hz), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,67 (d, 1H, J = 11 Hz), 2,36 (t, 1H, J = 11 Hz); EN-EM *m/z* 516,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,80.

25 Etapa 2: Preparación del Compuesto Final



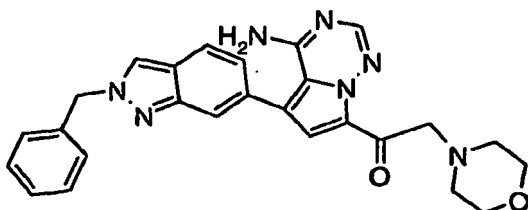
Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(4-bencilmorfolin-2-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (200 mg, 0,388 mmol) y 25 mg de paladio al 10% en peso sobre carbono en ácido acético (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 52 h. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa, proporcionando 35,1 mg (27%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,52 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,73 (s, 1 H), 4,98 (dd, 1 H, J = 10, 2 Hz) (m, 1 H), 3,81 (d, 1H, J = 11 Hz), 3,55-3,66 (m, 2H), 3,31 (s a, 3H), 3,05 (dd, 1H, J = 12, 3 Hz), 2,86 (dd, 1H, J = 12, 10 Hz), 2,71-2,78 (m, 2H); EN-EM *m/z* 336,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,10.

Ejemplo 99: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución agitada de 5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (150 mg, 0,46 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (159 mg, 0,14 mmol), en DMF desgasificada (3,0 ml) se le añadieron 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol (184 mg, 0,55 mmol), K₂CO₃ (153 mg, 1,10 mmol) y H₂O (0,5 ml). La mezcla se desgasificó, se calentó (100 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución saturada acuosa de Na₂CO₃ (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 10% al 70%, obteniendo 15 mg (7%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,53-2,50 (m, 4H), 2,43-2,40(m, 4H), 2,10 (s, 3H); CL-EM [M+H]⁺ = 454, TR = 2,30 min.

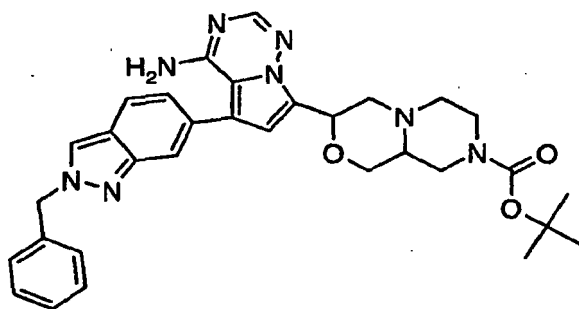
Ejemplo 100: Preparación de 1-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-2-morfolin-4-iletanona



A una solución agitada de 1-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-morfolin-4-iletanona (90 mg, 0,27 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61 mg, 0,05 mmol), en 1,4-dioxano desgasificado (1,0 ml) y DMF (2,0 ml) se le añadieron 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol (97 mg, 0,29 mmol), K₂CO₃ (80 mg,

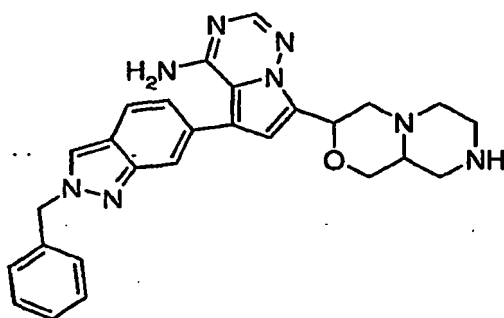
0,58 mmol) y H₂O (0,3 ml). La mezcla se desgasificó, se calentó (100 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 10% al 70%, obteniendo 20 mg (16%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,58-3,56 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 4H); CL-EM [M+H]⁺ = 468, TR = 2,27 min.

Ejemplo 101: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato de terc-butilo

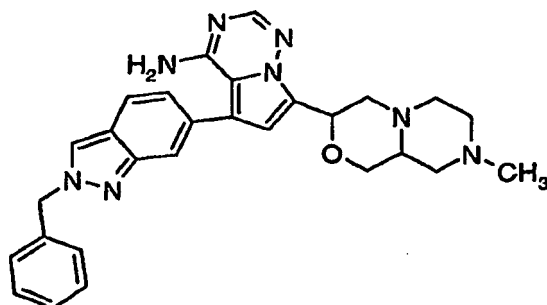


A una solución agitada de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 3,31 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (764 mg, 0,66 mmol), en 1,4-dioxano desgasificado (15 ml) y DMF (15 ml) se le añadieron 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1,33 g, 3,97 mmol), K₂CO₃ (1,10 g, 7,94 mmol) y H₂O (3,9 ml). La mezcla se desgasificó, se calentó (100 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por recristalización en acetonitrilo, obteniendo 750 mg (39%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 3,88-3,71 (m, 3H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); CL-EM [M+H]⁺ = 581, TR = 2,57 min.

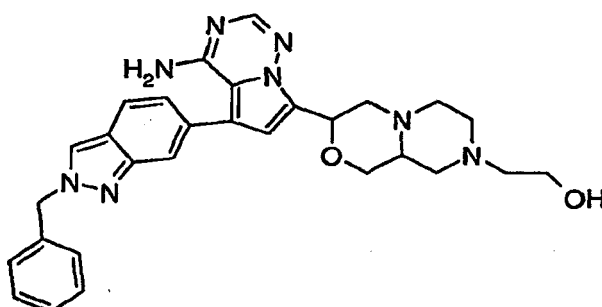
Ejemplo 102: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución agitada de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos y se concentró. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y NaCl acuoso saturado a pH 14 (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O, obteniendo 50 mg (80%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,11 (d, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,39 (t, 1H), 2,21-2,00 (m, 4H); CL-EM [M+H]⁺ = 481, TR = 2,00 min.

Ejemplo 103: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(8-metiloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

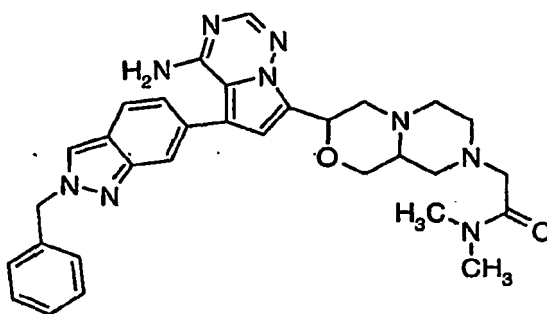
5 A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (85 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (49 l, 0,35 mmol) en DMF (1 ml) a -78 °C se le añadió yodometano 1,0 M (177 l, 0,17 mmol) en DMF. La reacción se dejó en agitación durante 1 h mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y NaCl acuoso saturado a pH 14 (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O, obteniendo 30 mg (34%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,11 (dd, 1 H), 3,75 (dd, 1 H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,61 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 495, TR = 2,10 min.

Ejemplo 104: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]etanol

15 A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (29 μl, 0,21 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (25 μl, 0,11 mmol) a ta. La reacción se calentó a 65 °C y se dejó en agitación durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (104 μl, 0,10 mmol, 1,0M en THF). La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y NaCl acuoso saturado a pH 14 (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O, obteniendo 26 mg (47%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,14 (dd, 1H), 4,44 (s a, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 3H), 1,77 (t, 1H), 0,98 (t, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 525, TR = 2,08 min.

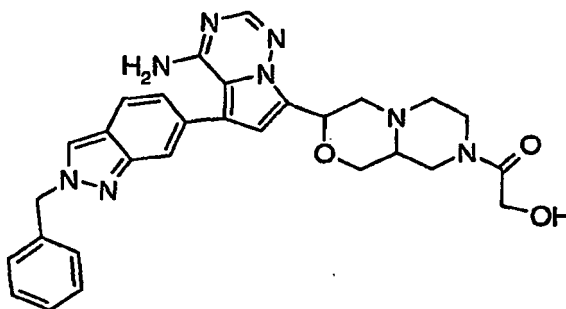
Ejemplo 105: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-N,N-dimetilacetamida

30



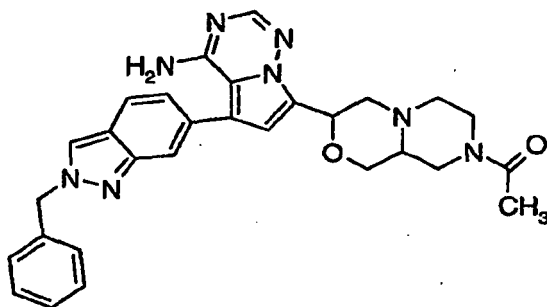
5 A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ (28 mg, 0,21 mmol) y yoduro potásico (19 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (14 mg, 0,11 mmol) a ta. La reacción se calentó a 65 °C y se dejó en agitación durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 10% al 70%, obteniendo 5 mg (9%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,12 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,09 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,11 (d, 2H), 2,99-2,93 (m, 4H), 2,78-2,63 (m, 6H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,80 (t, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 566, TR = 2,07 min.

Ejemplo 106: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-oxoetanol



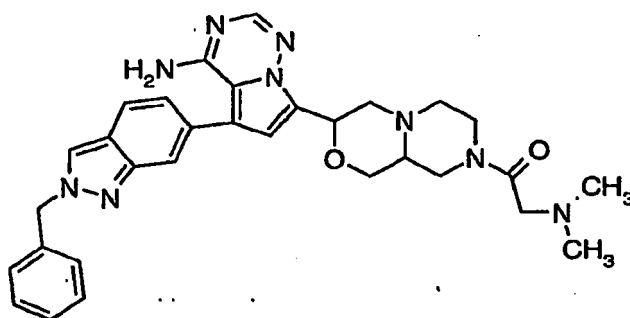
15 A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,10 mmol), trietilamina (43 μl, 0,31 mmol) y ácido glicólico (8 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (51 mg, 0,11 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O, obteniendo 20 mg (36%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,27 (m, 5H), 7,11 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,35-3,96 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,55-2,41 (m, 3H), 2,19-2,10(m, 2H); CL-EM [M+H]⁺ = 539, TR = 2,19 min.

25 **Ejemplo 107: Preparación de 7-(8-acetiloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



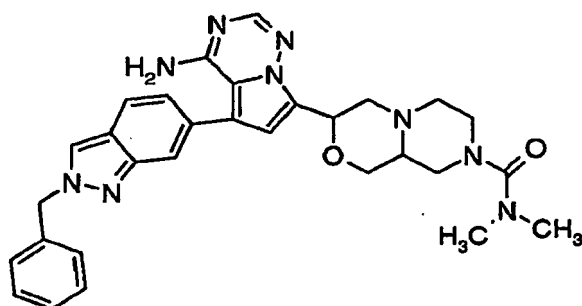
5 A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,10 mmol), trietilamina (29 μ l, 0,21 mmol), en DMF (1 ml) a 0 $^{\circ}$ C, se le añadió anhídrido acético (11 μ l, 0,11 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 20 minutos mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et_2O , obteniendo 19 mg (35%) del producto deseado. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,99 (s, 3H); CL-EM $[M+H]^+$ = 523, TR = 2,24 min.

Ejemplo 108: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-{8-[(dimetilamino)acetil]-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-yl}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 106 y usando clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina en lugar de ácido glicólico, se aislaron 14 mg (24%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 5H), 7,11 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,13 (dd, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 4,05-3,83 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 1H), 3,16-2,94 (m, 4H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,24-1,96 (m, 9H); CL-EM $[M+H]^+$ = 566, TR = 1,94 min.

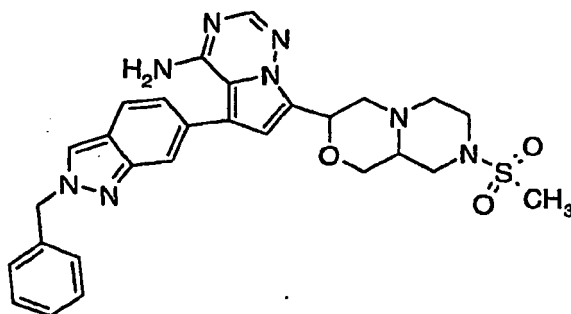
20 **Ejemplo 109: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-*N,N*-dimetilhexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxamida**



De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 107 y usando cloruro de dimetilcarbámico en lugar de anhídrido acético, se aislaron 27 mg (47%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 6,71 (s, 1H),

5,63 (s, 2 H), 5,12 (d, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,47-3,29 (m, 4H), 3,00 (d, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H); CL-EM $[M+H]^+$ = 552, TR = 2,57 min.

Ejemplo 110: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[8-(metilsulfonil)octa-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

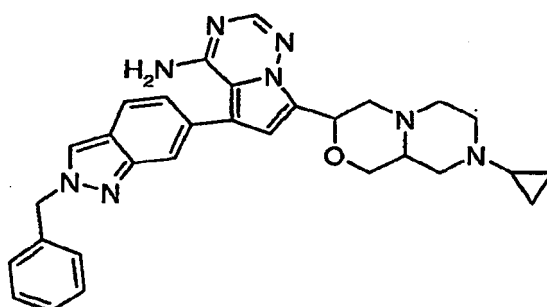


5

De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 107 y usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de anhídrido acético, se aislaron 18 mg (31%) del producto deseado. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,12 (dd, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,12 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1 H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,90-2,84 (m, 5H), 2,52-2,42, (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H); CL-EM $[M+H]^+$ = 559, TR = 2,47 min.

10

Ejemplo 111: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(8-ciclopropil octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



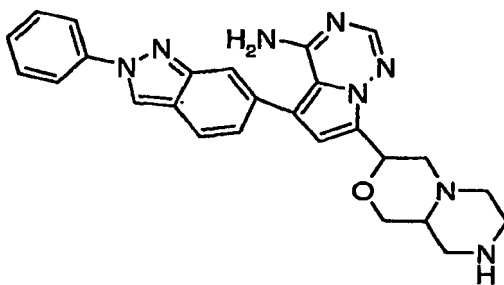
A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,16 mmol), en etanol (1 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares en polvo recién activados se le añadieron ácido acético (0,16 ml, 1,56 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (163 mg, 0,94 mmol) y cianoborohidruro sódico (27 mg, 0,62 mmol) a ta. La reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y NaOH 1 N (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, obteniendo 13 mg (15%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (s, 1 H), 7,08-7,01 (m, 5 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,83 (dd, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,52-2,39 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,67 (t, 1H), 1,33-1,30 (m, 1H), 0,12-0,09 (m, 2H), 0,09 a -0,02 (m, 2H); CL-EM $[M+H]^+$ = 521, TR = 2,08 min.

15

20

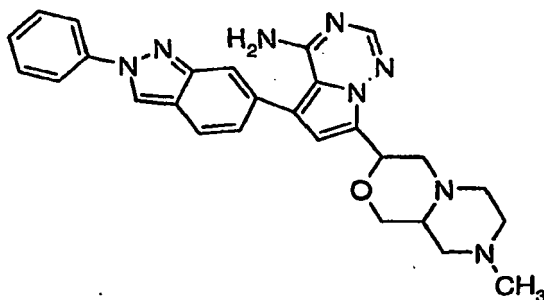
Ejemplo 112: Preparación de 7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

25



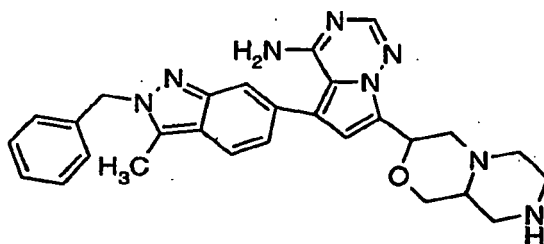
5 Se puso paladio sobre carbono (60 mg, 10% en peso) en una atmósfera inerte y se suspendió en AcOH (5 ml). Se añadió una solución de 7-(8-benciloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (600 mg, 1,08 mmol) en AcOH (6 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ (1 atm de presión) y se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de paladio sobre carbono (10% en peso) según fue necesario hasta que la reacción se completó como se observó por HPLC. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se concentró a presión reducida. La trituración con Et₂O proporcionó 150 mg (29%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,58 (t, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,49-3,28 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,75-2,60 (m, 5H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 3H); CL-EM [M+H]⁺ = 467, TR = 0,91 min.

Ejemplo 113: Preparación de 7-(8-metiloctahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la preparación de los Ejemplos 103 y usando 7-(octahidropirazino[2,11-c][1,4]oxazin-3-il)-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y yodometano como los materiales de partida, se aislaron 27 mg (52%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,59 (t, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,12 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,63 (t, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 481, TR = 1,08 min.

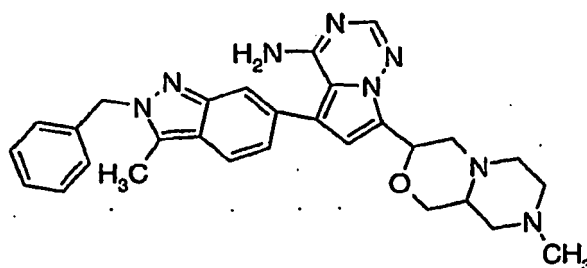
Ejemplo 114: Preparación de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



25 A una solución agitada de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,66 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (114 mg, 0,099 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (5 ml) y DMF (5 ml) se le añadieron 2-bencil-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

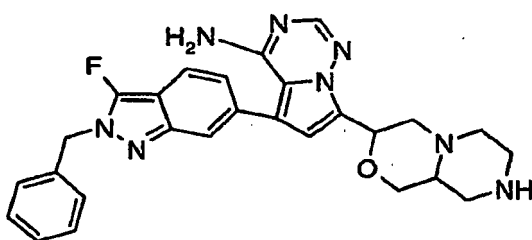
dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (345 mg, 0,99 mmol), K_2CO_3 (274 mg, 1,99 mmol) y H_2O (1,0 ml). La reacción se desgasificó, se calentó (100 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 minutos y se concentró. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y H_2O (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml). La fase acuosa combinada se transfirió a una mezcla en agitación de acetato de etilo y salmuera a pH 14 y se dejó en agitación durante 30 minutos, manteniendo el pH por encima de 12 con más gránulos de NaOH según fue necesario. Las fases se repartieron y la fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo (75 ml cada vez). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et_2O , obteniendo 135 mg (42%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,91 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,34-7,19 (m, 5 H), 7,21 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,12 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,75-2,64 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (t, 1H), 2,25-2,06 (m, 4H); CL-EM $[M+H]^+$ = 495, TR = 2,17 min.

15 **Ejemplo 115: Preparación de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-(8-metilocta-hidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

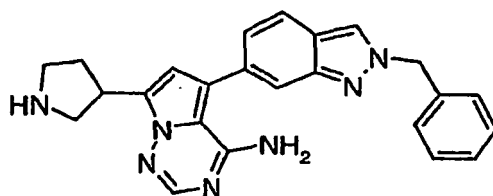
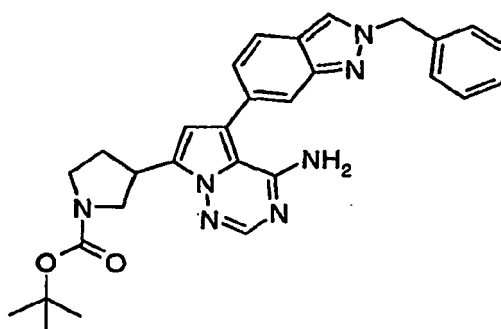


20 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 103 y usando 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y yodometano como los materiales de partida, se aislaron 18 mg (27%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,91 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,34-7,19 (m, 5 H), 7,06 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,75-2,63 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (t, 1H), 2,25-2,06 (m, 3H), 1,57 (s, 3H); CL-EM $[M+H]^+$ = 509, TR = 0,28 min.

25 **Ejemplo 116: Preparación de 5-(2-bencil-3-fluoro-2H-indazol-6-il)-7-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



30 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 114 y usando 2-bencil-3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol en lugar de 2-bencil-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, se aislaron 140 mg (22%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,91 (s, 1 H), 7,68 (d, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,12 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,75-2,59 (m, 5H), 2,39 (t, 1H), 2,21 (t, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H); CL-EM $[M+H]^+$ = 499, TR = 1,33 min.

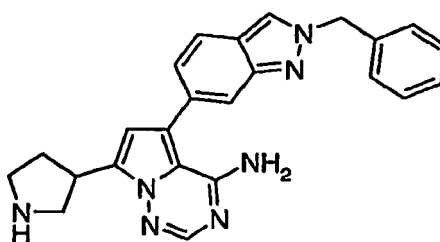
Ejemplo 117: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapas 1: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5

A una suspensión agitada del Intermedio C (2,62 g mg, 7,85 mmol) y 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 6,54 mmol) en DMF desgasificada (6,7 ml) se le añadió fosfato potásico sólido (4,16 g, 19,62 mmol) seguido de agua (833 μ l, 49 mmol). La mezcla de reacción se recogió a través de tres ciclos de purga-carga usando nitrógeno y vacío. Después, la reacción se calentó (100 °C) durante 1 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y H₂O (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 6 veces con salmuera para retirar la DMF (50 ml cada vez), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía DISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 100% en diclorometano, proporcionando 1,27 g (38%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,15 (d, 1 H), 6,66 (s, 1H), 5,6₄ (s, 2 H), 3,9-3,7 (m, 1 H), 3,50-3,30 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); EN-EM m/z 510,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,16.

10

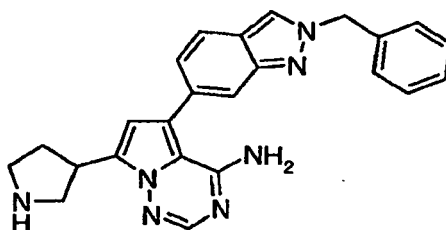
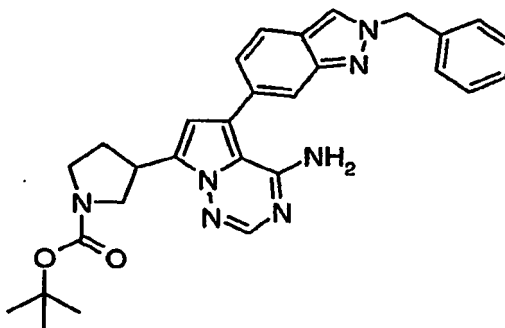
15

Etapas 2: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

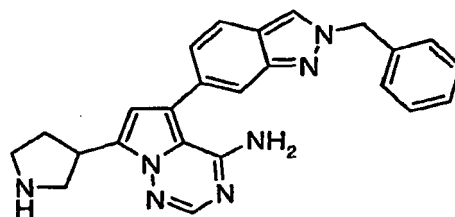
20

25

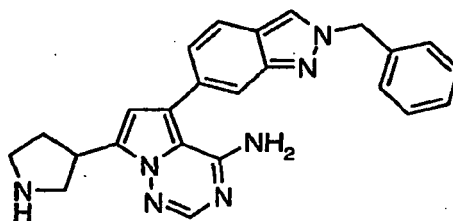
En un matraz seco se añadió 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 0,824 mmol) seguido de una solución de 1:1 de ácido trifluoroacético en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante 1,5 h. Después, la reacción se repartió entre diclorometano (150 ml) y carbonato potásico acuoso al 10%. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) después se secó con sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 320 mg (95%) del producto deseado en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,14 (d, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,98 (m, 1 H), 3,35-3,25 (m, 3 H), 2,10 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H); EN-EM m/z 410,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,00.

Ejemplo 118: Preparación de (-) 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapa 1: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo ópticamente puro

5 Se sometió 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,392 mmol) a separación quiral usando una columna Daicel Chiralpak AD-H (20 x 250 mm). El eluyente fue 4:1 de isopropanol-metanol a 10 ml/min. El material racémico se separó en dos fracciones ópticamente puras. La fracción A eluyó en primer lugar en la columna. El eluyente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo 50 mg de un producto sólido de color blanquecino (rotación: -0,46 a 1 mg/ml en metanol). La fracción B se eluyó en segundo lugar en la columna. El eluyente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo 65 mg de un producto sólido de color blanquecino (rotación: +0,45).

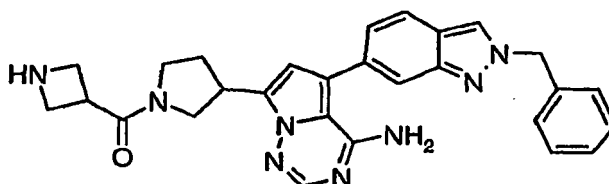
Etapa 2: Preparación de (-) 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

15 El 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo ópticamente puro (Fracción A de la etapa 1, 50 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito para la desprotección de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo racémico, produciendo 20 mg, (50%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,96 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,70-7,64 (m, 2 H), 7,29-7,24 (m, 4 H), 7,10 (d, 1H), 6,59 (s, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,00 (c, H) 3,75, (m, 1 H), 3,70-3,40 (m, 3H) 2,52 (m, 1H), 2,30 (m, 1H); EN-EM *m/z* 410,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,00.

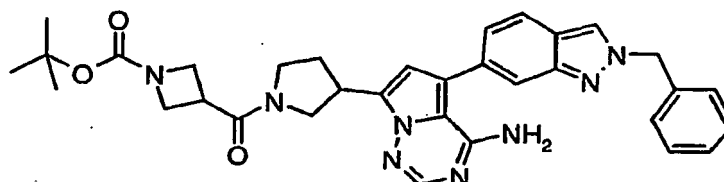
Ejemplo 119: Preparación de (+)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 El 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo ópticamente puro (Fracción B de la etapa 1, 61 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito para la desprotección de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo racémico, produciendo 23 mg, (47%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,05 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,78-7,73 (m, 2 H), 7,38-7,37 (m, 4 H), 7,35 (d, 1H), 6,63 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 4,00 (c, H), 3,60 (m, 1 H), 3,47-3,20 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 1H); EN-EM *m/z* 410,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,07.

10 **Ejemplo 120: Preparación de -7-[1-(azetidin-3-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]-5-(2-bencil-2H indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

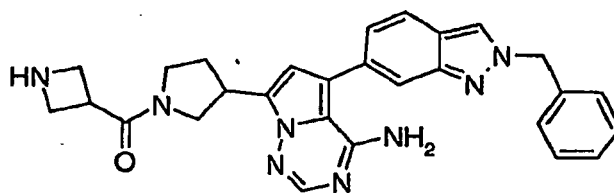


Etapa 1: Preparación de 3-({3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-il}carbonil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



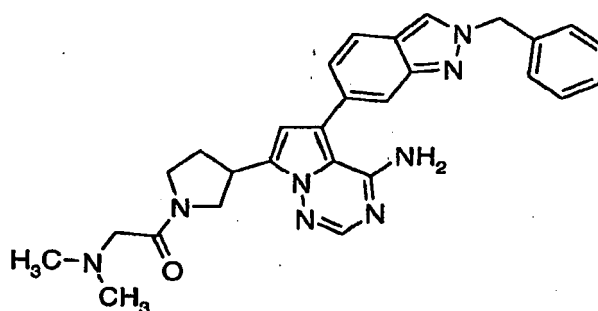
15 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,244 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (50,6 mg, 0,252 mmol), trietilamina (102 μl, 0,733 mmol), y (BOP) hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio (140 mg, 0,317 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (25 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó con H₂O (20 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 20 ml) para retirar la DMF, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron. El material en bruto se purificó por trituración con éter, produciendo 50 mg (35%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,36 (s, 1 H), 7,85-7,81 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,40-7,20 (m, 4 H), 7,23 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,20-3,90 (m, 3 H), 3,80-3,40 (m, 2 H), 3,30-3,10 (m, 4 H), 2,60-2,10 (m, 2 H), 1,33 (d, 9H); EN-EM *m/z* 579,0 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,46.

25 Etapa 2: Preparación de los compuestos del título



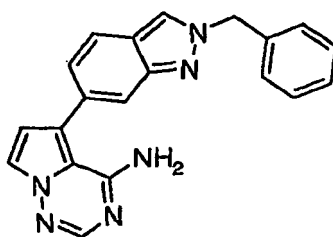
5 El 3-((3-(4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-il)carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,056 mmol) se desprotegió de la misma manera que en la etapa 6 de la preparación del Intermedio S S, produciendo 27 mg (99%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,27 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,40-7,30 (m, 4 H), 6,62 (d, 1 H), 4,10-3,50 (m, 7 H), 3,40-3,25 (m, 1 H), 2,27-2,10; EN-EM *m/z* 493,2[M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,10.

Ejemplo 121: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-(((dimetilamino)oxi)carbonil)pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

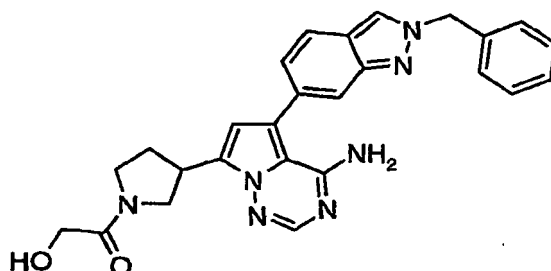


10 Se acopló 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,183 mmol) a clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina (33 mg, 0,238 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 120. Después, el material se sometió a purificación por HPLC usando una columna Sunfire Prep C18 OBD 5 micrómetros, 30 x 75 mm. El compuesto se eluyó usando un gradiente de acetonitrilo al 10-70%/agua con TFA al 0,1% durante 20 minutos, produciendo (14 mg, 15%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,50(s, 1 H), 7,36-7,34 (m, 4 H), 7,15 (d, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,10-3,30 (m, 5H), 3,04 (m, 2 H), 2,45-2,05 (m, 2H), 2,20 (d, 6 H); EN-EM *m/z* 495,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,11.

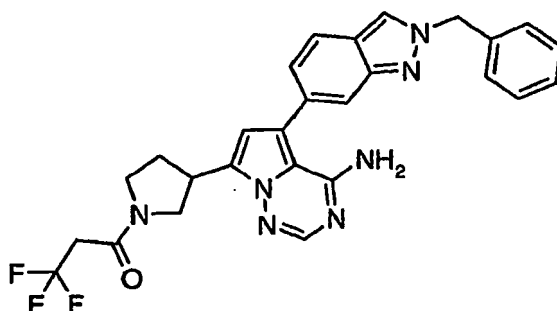
Ejemplo 122: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



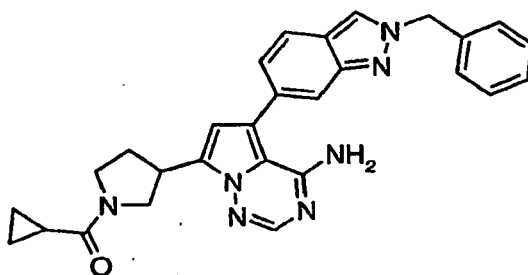
20 Este material se aisló como una impureza durante la cromatografía de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-(((dimetilamino)oxi)carbonil)pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,48 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,34 (m, 4 H), 7,04 (m, 2H) 5,64 (s, 2 H); EN-EM *m/z* 341,5 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,51.

Ejemplo 123: Preparación de 2-(3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-il)-2-oxoetanol

5 Se suspendió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,122 mmol) en diclorometano (1 ml). Después, se añadió ácido glicólico (10 mg, 0,134 mmol) seguido de trietilamina (37 mg, 37 mmol), dimetilaminopiridina (4 mg, 0,031 mmol) y EDCI (26 mg, 0,134 mmol). La suspensión se agitó a ta durante una noche. Después, el material se purificó a través de cromatografía en columna. El compuesto se eluyó usando un gradiente de (NH₃ 2 N en metanol) al 1-10%/diclorometano, produciendo el producto deseado (15 mg, 26%). RMN ¹H (300 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 8,05 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,78-7,73 (m, 3 H), 7,60-7,45 (m, 4 H), 7,33 (d, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,15-3,39 (m, 7H), 2,60-2,20 (m, 2H); EN-EM *m/z* 468,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,36.

Ejemplo 124: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-carboxilato de trifluorometilo

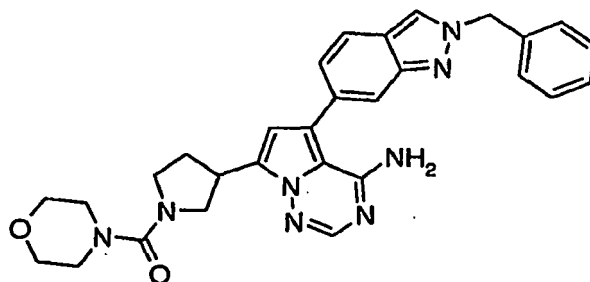
15 Se acopló (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,122 mmol) con ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (17 mg, 0,134 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 123. Después, el material se sometió a cromatografía en columna. El compuesto se eluyó usando un gradiente de (NH₃ 2 N en metanol) al 0-6%/diclorometano, produciendo el producto deseado (13 mg, 20%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,70-7,60 (m, 2 H), 7,55-7,34 (m, 4 H), 7,20 (d, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,05-3,60 (m, 7H), 2,65-2,00 (m, 2H); EN-EM *m/z* 520,2 [M+H]⁺ TR de HPLC (min) 2,70.

Ejemplo 125: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(ciclopropilcarbonyl)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

25 Se acopló (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,183 mmol) con ácido ciclopropanocarboxílico (16 mg, 0,183 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 123. Después, el material se purificó a través de cromatografía en columna. El compuesto se eluyó usando un gradiente de (NH₃ 2 N en

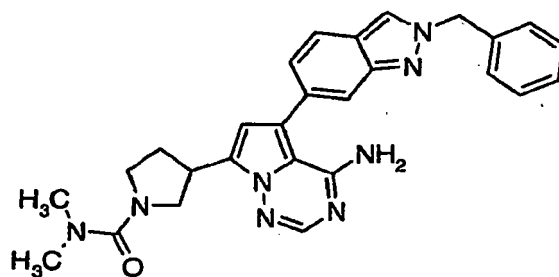
metanol) al 0-6%/diclorometano, produciendo el producto deseado (69 mg, 79%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,53 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,75-7,50 (m, 3 H), 7,35-7,30 (m, 4 H), 7,14 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 5,65 (d, 2H), 3,95-2,40 (m, 5H), 2,50-2,00 (m, 2H), 1,8-1,1 (m, 5 H); EN-EM m/z 478,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,53.

5 **Ejemplo 126: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



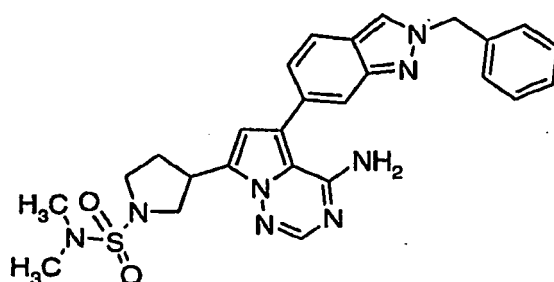
10 Se disolvió (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,183 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (27 mg, 0,183 mmol) seguido de trietilamina (51 μl , 0,366 mmol). La suspensión se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró al vacío. El compuesto se trituró con 1:1 de éter-hexanos, produciendo el producto deseado (70 mg, 73%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,53 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (m, 3 H), 7,35-7,32 (m, 4 H), 7,13 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,90-2,50 (m, 13 H), 2,50-2,10 (m, 2 H); EN-EM m/z 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,47.

15 **Ejemplo 127: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-N,N-dimetilpirrolidin-1-carboxamida**



20 Se hizo reaccionar (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,183 mmol) con cloruro de dimetilcarbamoilo (14 μl , 0,192 mmol), de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 126. El producto en bruto se trituró con 1:1 de éter-hexanos, produciendo (30 mg, 34%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,53 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 6 H), 7,13 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 3,42 (m, 3 H), 3,29 (m, 1 H), 2,73 (s, 6 H), 2,31-1,95 (m, 2 H); EN-EM m/z 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,57.

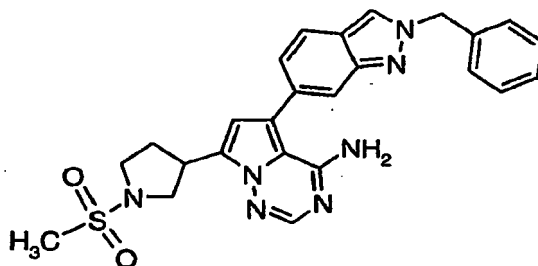
Ejemplo 128: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-N,N-dimetilpirrolidin-1-sulfonamida



25

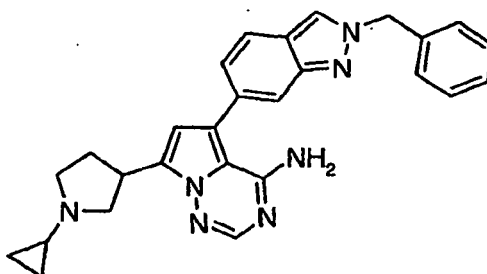
5 Se disolvió (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,122 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de dimetilsulfamoilo (18 mg, 0,122 mmol) seguido de trietilamina (34 μ l, 0,244 mmol). La suspensión se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró al vacío. El compuesto se trituró con 1:1 de éter-hexanos, produciendo el producto deseado (22 mg, 35%). RMN 1 H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,92 (1s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,20 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 4 H), 7,12 (d, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,90-3,20 (m, 5H), 2,70-2,05 (m, 8H).

Ejemplo 129: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



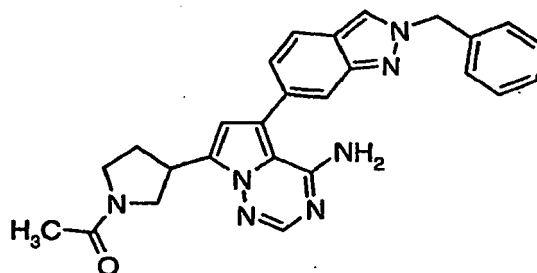
10 Se disolvió (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (40 mg, 0,098 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de metanosulfonylo (18 mg, 0,127 mmol) seguido de trietilamina (136 μ l, 0,977 mmol). La suspensión se agitó a ta durante una noche. El compuesto se trituró con 1:1 de éter-hexanos, produciendo el producto deseado (14 mg, 29%). RMN 1 H (300 MHz, diclorometano- d_2) δ 7,95 (1 d, 1 H), 7,80 (1s, 1 H), 7,69-7,97,64 (m, 3 H), 7,27-7,25 (m, 4 H), 7,13 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H) 5,61 (s a, 2 H),
15 5,61 (s a, 2 H), 5,52 (s, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,60-3,35 (m, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H); EN-EM m/z 488,3 [M+H] $^+$, TR de HPLC (min) 2,72.

Ejemplo 130: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-1-ciclopropilpirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



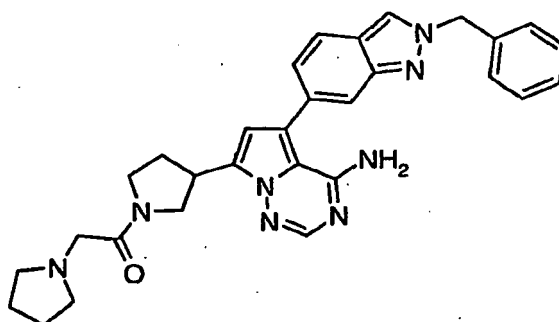
20 Se disolvió (5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,244 mmol) en metanol (3,5 ml). Se añadió ácido acético (140 μ l, 2,44 mmol) seguido de una cucharada pequeña de tamices moleculares activados. Al matraz se le añadió [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (255 mg, 1,47 mmol) mediante una jeringa. A la reacción se le añadió cianoborohidruro sódico sólido (61 mg, 0,977 mmol) que después se calentó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato sódico (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y después se secó con sulfato sódico. El producto se purificó usando cromatografía en columna, eluyente de (NH $_3$ 7 N en Metanol) al 2-3%/diclorometano, proporcionando 32 mg (29%) del producto deseado. RMN 1 H (300 MHz, diclorometano- d_2) δ 8,04 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78-7,73 (m, 3 H), 7,60-7,40 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 6,63 (s, 1H), 5,62 (s, 2 H), 5,52 (s a, 2 H), 3,90 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,80 (m, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H),
25 1,75 (m, 1 H), 1,40-0,90 (m, 3 H); EN-EM m/z 450,2 [M+H] $^+$, TR de HPLC (min) 2,17.

Ejemplo 131: Preparación de 7-(1-acetilpirrolidin-3-il)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



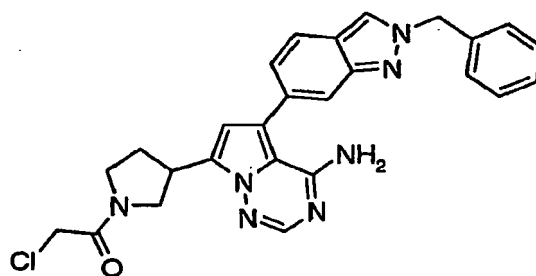
5 Se hizo reaccionar 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (40 mg, 0,098 mmol) con anhídrido acético (13 mg, 0,127 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 707. El producto se sometió a cromatografía sobre un instrumento ISCO® (columna de 4 g). El eluyente fue (NH₃ 2 N en metanol) al 0-6%/diclorometano, produciendo 18 mg (41%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1 H), 8,00-7,75 (m, 4 H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,23 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 4,10-3,20 (m, 5H), 2,52-2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 3 H); EN-EM *m/z* 452,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,36.

Ejemplo 132: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(1-(pirrolidin-1-ilo)xi)carbonil]pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10

Etapas 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(cloroacetil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15

Se disolvió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (600 mg, 1,47 mmol) en THF (6 ml). La solución se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió mediante una jeringa trietilamina (613 μl, 4,39 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (165 mg, 1,47 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se calentó a ta. La solución se diluyó, dando 12 ml con DMF anhidra y después se dividió en porciones de 6-2 ml para su uso en la siguiente etapas.

Etapas 2: Preparación del compuesto del título

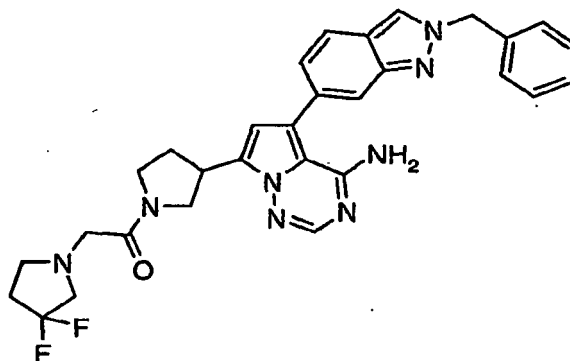
20

A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(cloroacetil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,206 mmol) en 2 ml de 1:1 de DMF-THF, se le añadió trietilamina (86 μl, 0,617 mmol) seguido de pirrolidina (34 μl, 0,412 mmol). Se añadió una punta de espátula de yoduro potásico y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (5 x 15 ml) para retirar la DMF. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró, produciendo un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró con 1:1 de éter hexanos, produciendo 45 mg (42%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (d 1 H), 7,65 (m, 3 H), 7,40

25

(m, 4 H), 7,21 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,97-3,00 (m, 11H), 2,52-2,00 (m, 6H); EN-EM m/z 521,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,15.

Ejemplo 133: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acetil]pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

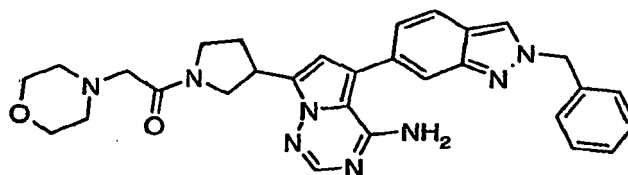


5

Se hizo reaccionar 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(cloroacetil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,206 mmol) con 3,3-difluoropirrolidina (44 mg, 0,412 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 132, produciendo 100 mg (87%) del compuesto del título. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (d 1 H), 7,67 (m, 3 H), 7,38 (m, 4 H), 7,11 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,95-3,10 (m, 11 H), 3,05-2,60 (m, 4 H), 2,50-2,05 (m, 2 H); EN-EM m/z 557,3 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,56.

10

Ejemplo 134: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(morfolin-4-ilacetil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

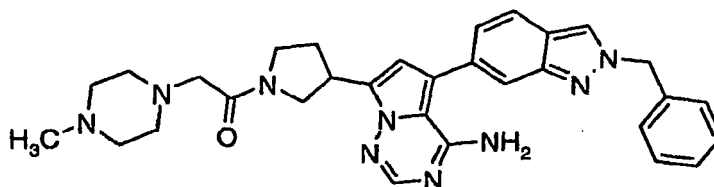


15

Se hizo reaccionar 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(cloroacetil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,206 mmol) con 3,3-morfolina (36 μ l, 0,412 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 132, produciendo 70 mg (63%) del compuesto del título. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (d 1 H), 7,66 (m, 3 H), 7,40 (m, 4 H) 7,22 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H) 5,64 (s, 2 H), 4,10-3,30 (m, 7 H), 3,25-2,95 (m, 2 H), 2,50-2,05 (m, 6 H); EN-EM m/z 537,4 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,03.

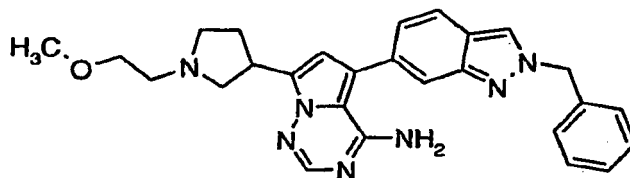
20

Ejemplo 135: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

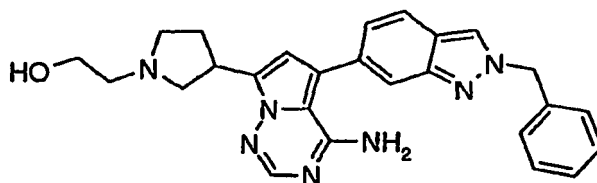


25

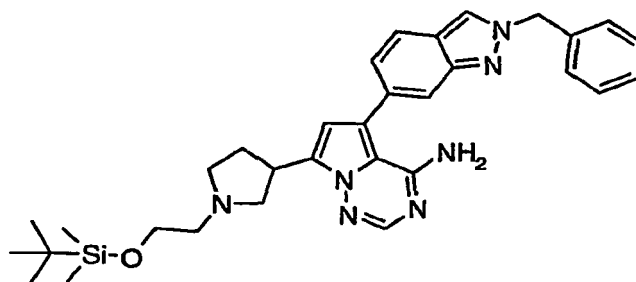
Se hizo reaccionar 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(cloroacetil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,206 mmol) con 4-metilpiperazina (46 μ l, 0,412 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 132, produciendo 52 mg (46%) del compuesto del título. RMN 1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 8,04 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,78 (m, 3 H), 7,41 (m, 4 H), 7,22 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 4,15-3,95 (m, 2 H), 3,90-3,40 (m, 4 H), 3,12 (m, 2 H), 2,60-2,10 (d, 13 H); EN-EM m/z 550,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,10.

Ejemplo 136: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,122 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió trietilamina (34 μ l, 0,244 mmol) seguido de 1-bromo-2-metoxietano (36 μ l, 0,256 mmol). Se añadió una punta de espátula de yoduro potásico y la reacción se calentó a 60 °C durante 48 horas. La reacción se enfrió y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 x 15 ml) para retirar la DMF. Después, la fase de EtOAc se secó con Na₂SO₄ y después se concentró, produciendo un sólido de color blanquecino. El sólido se recrystalizó en EtOAc-hexanos, produciendo 11 mg (19%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,80 (d 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,35 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,80 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,30-3,05 (m, 6 H), 2,70-2,50 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,97 (m, 1H); EN-EM *m/z* 468,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,17.

Ejemplo 137: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-il}-etanol

15 Etapla 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(2-{*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi}etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



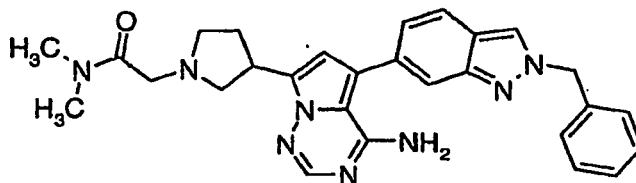
20 Se hizo reaccionar 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,122 mmol) con (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (60 mg, 0,254 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 136. El producto se trituró con éter-hexanos, produciendo 36 mg (52%) de producto puro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,79 (d 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,33 (m, 4 H) 7,15 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H) 4,10-3,2 (m, 7 H), 3,00-1,75 (m, 4 H), 0,85 (m, 9 H), 0,05 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 568,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,11.

Etapla 2: Preparación del compuesto del título

25 Se disolvió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(2-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]pirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (36 mg, 0,063 mmol) en fluoruro de *tert*-butil amonio 1 N en THF (1 ml). La reacción se agitó a ta durante 15 minutos. Después, la reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y carbonato potásico acuoso al 10% (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y después se secó con sulfato sódico. El residuo se trituró con éter, produciendo 13 mg (45%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 8,04 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,78-7,73 (m, 2 H), 7,39-7,36 (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,43 (s a, 2 H), 4,00 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,25 (m, 3 H), 2,80-2,60 (m, 2 H), 2,40 (m, 1

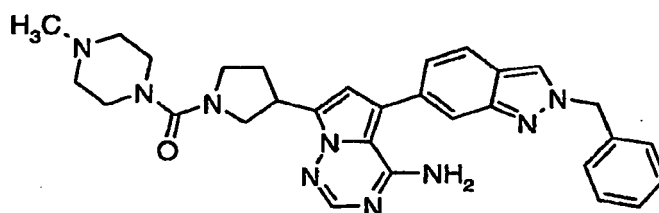
H), 2,15(m, 1H); EN-EM m/z 454,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,06.

Ejemplo 138: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]pirrolidin-1-il}-*N,N*-dimetilacetamida

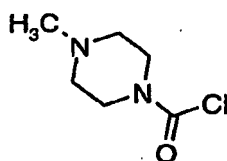


- 5 Se hizo reaccionar 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,244 mmol) con 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (33 mg, 0,269 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 136. Después, el producto se sometió a cromatografía usando (NH₃ 2 N en metanol) al 0-6%/diclorometano, produciendo 56 mg (46%) de producto. RMN ¹H (300 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 8,04 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d 1 H), 7,77-7,73 (m, 2 H), 7,36 (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,43 (s a, 2 H), 4,00 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,35 (t, 1H), 3,18 (s, 2 H) 2,75-26,60 (m, 8 H), 2,45 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H); EN-EM m/z 495,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,13.

Ejemplo 139: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



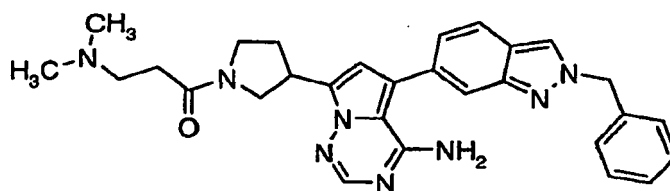
Etapa 1: Preparación de cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo



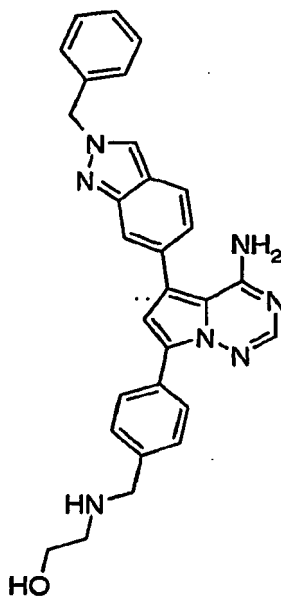
- 15 A una solución de metil piperazina (166 μ l, 1,50 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se le añadió diisopropil etil amina (300 μ l, 1,72 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió trifosgeno (240 mg, 0,809 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. El cloruro se usó inmediatamente sin purificación.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

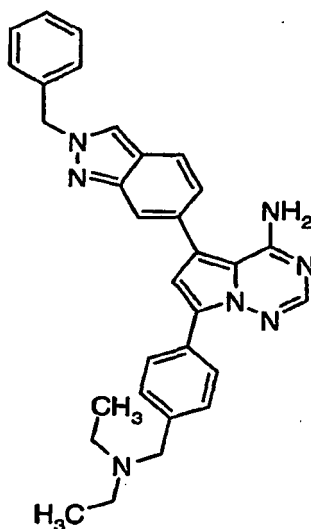
- 20 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (60 mg, 0,147 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió la solución preparada en la Etapa 1 de cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (62 mg, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y carbonato potásico acuoso al 10%. (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter, produciendo 16 mg (20%) de producto. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,78 (d 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,33 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,90 (m, 1 H), 3,60-3,30 (m, 8 H), 2,50-2,00 (m, 9 H); EN-EM m/z 536,3 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,13.

Ejemplo 140: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[3-(dimetilamino)propanol]pirrolidin-3-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

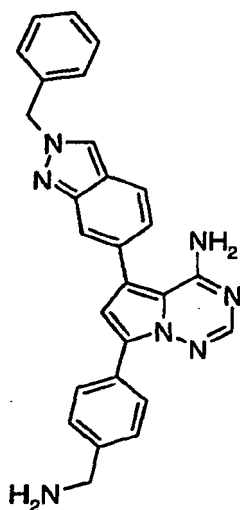
5 Se acopló 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,183 mmol) a clorhidrato de *N,N*-dimetil-beta-alanina (29 mg, 0,189 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 120. El producto se purificó por HPLC usando una columna Sunfire Prep C18 OBD de 5 micrómetros, 30 x 75 mm. El compuesto se eluyó usando un gradiente de acetonitrilo al 10-70%/agua con TFA al 0,1% durante 20 minutos, produciendo (17 mg, 18%) el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,36-7,32 (m, 4 H), 7,14 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,00-3,30 (m, 9 H), 2,45-2,05 (m, 2H), 2,07 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 509,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,11.

Ejemplo 141: Preparación de 2-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencilamino}-etanol

15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 y el Ejemplo 104, etapa 2, 7-(4-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano como el material de partida, se aislaron 23,4 mg (11%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,50 (t, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 2,60 (t, 2H); EN-EM *m/z* 490,27 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,68.

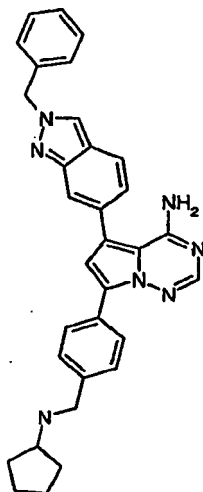
Ejemplo 142: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-dietilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(4-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y yodoetano como los materiales de partida, se aislaron 44,1 mg (26%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 2,45 (c, 4 H), 1,00 (t, 6 H); EN-EM *m/z* 502,01 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,73.

Ejemplo 143: Preparación de 7-(4-Aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

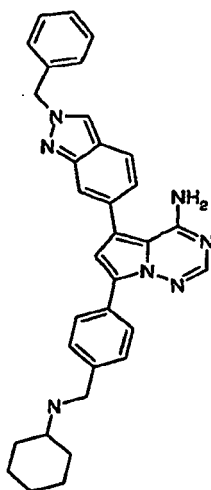
15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 93 con éster terc-butílico del ácido {4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-carbámico (véase el intermedio III) como material de partida, se aislaron 900 mg (85%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H); EN-EM *m/z* 446,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,37.

Ejemplo 144: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-ciclopentilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



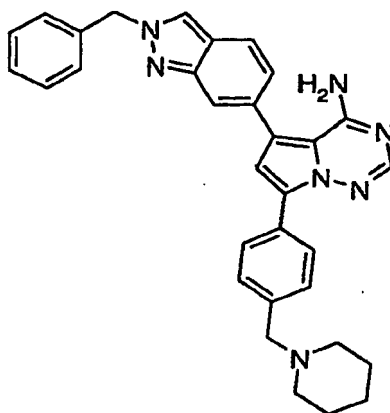
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 111 con 7-(4-Aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y ciclopentanona como materiales de partida, se aislaron 29,3 mg (12%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H) 3,00 (m, 1 H), 2,80-2,70 (m, 4 H), 2,50-2,40 (m, 4 H); EN-EM m/z 514,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,62.

10 **Ejemplo 145: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-ciclohexilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



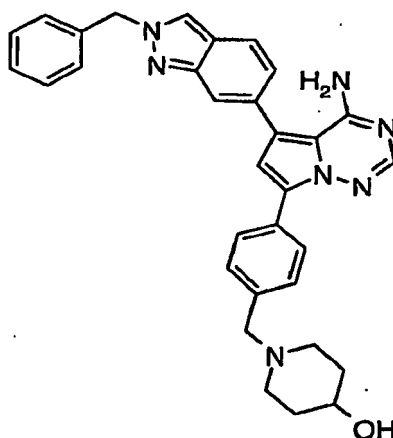
15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 111 con 7-(4-Aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y ciclohexanona como materiales de partida, se aislaron 27 mg (23%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H) 2,4 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,20-1,10 (m, 6 H); EN-EM m/z 528,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,72.

Ejemplo 146: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



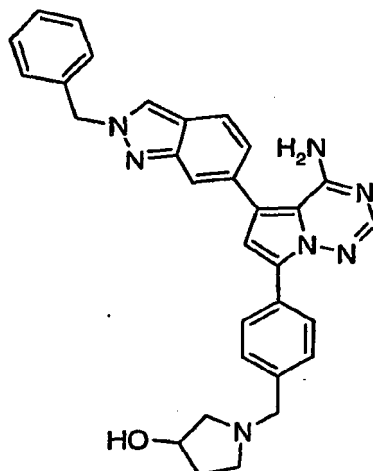
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 (etapa 2) con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y piperidina como materiales de partida, se aislaron 12 mg (5%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H) 2,30 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,55 (m, 4 H), 1,40 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 514,04 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,34.

10 **Ejemplo 147: Preparación de 1-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-piperidin-4-ol**



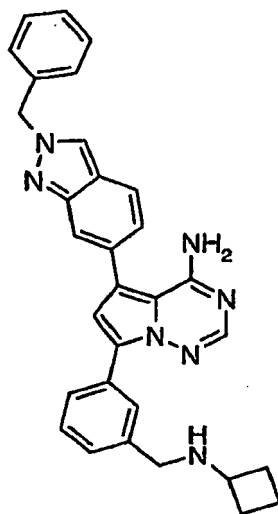
15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 (etapa 2) con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 4-amino-ciclohexanol como materiales de partida, se aislaron 11,5 mg (5%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 3,60 (s, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,0 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,40 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 530,03 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,24.

Ejemplo 148: Preparación de 1-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-piperolidin-3-ol

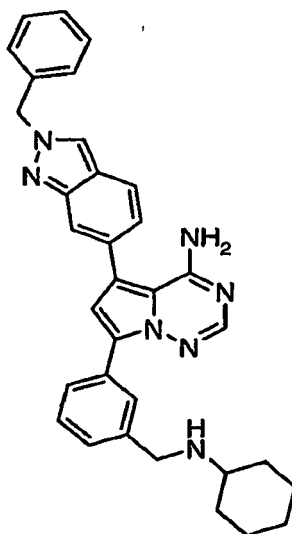


- 5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 (etapa 2) con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 3-amino-ciclopentanol como materiales de partida, se aislaron 8,7 mg (4%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 3,60 (m, 2 H), 2,85-2,20 (m, 6 H); EN-EM m/z 515,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,24.

Ejemplo 149: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-ciclobutilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

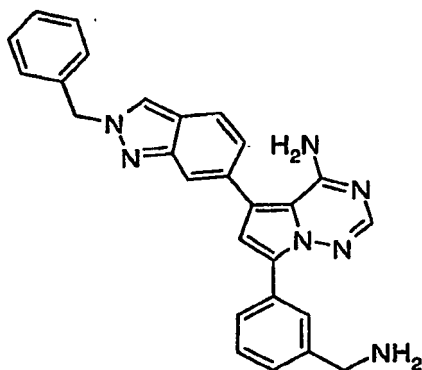


- 10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 111 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y ciclobutanona como materiales de partida, se aislaron 39 mg (17%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 2,00 (m, 2 H), 1,70-1,40 (m, 4 H); EN-EM m/z 500,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,46.
- 15 **Ejemplo 150: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-ciclohexilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



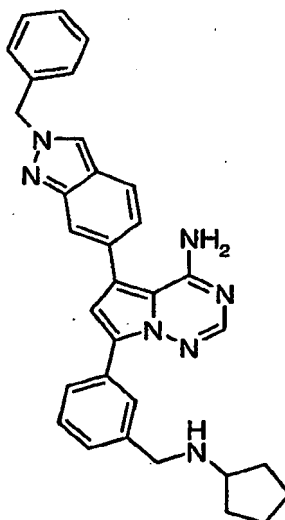
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 111 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y ciclohexanona como materiales de partida, se aislaron 40 mg (11%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,60 (t, 1 H), 1,90 (m, 4 H), 1,70 (m, 2 H), 1,10 (m, 4 H); EN-EM m/z 528,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,51.

Ejemplo 151: Preparación de 7-(3-Aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



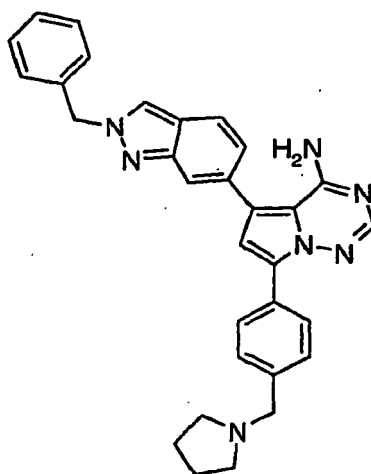
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 93, éster terc-butílico del ácido {3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-carbámico (intermedio III) como material de partida, se aislaron 2 g (81%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H); EN-EM m/z 446,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,32.

15 **Ejemplo 152: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-ciclopentilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



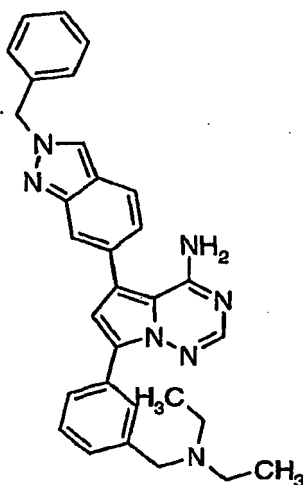
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 111 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y ciclopentanona como materiales de partida, se aislaron 66 mg (28%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,00 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 4 H), 1,30-1,20 (m, 4 H); EN-EM m/z 514,16 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,45.

Ejemplo 153: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



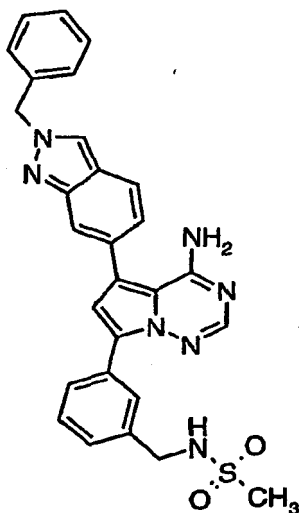
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 (etapa 2) con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y pirrolidina como materiales de partida, se aislaron 17 mg (8%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 1,70 (m, 4 H); EN-EM m/z 500,03 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,30.

15 **Ejemplo 154: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-dietilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**

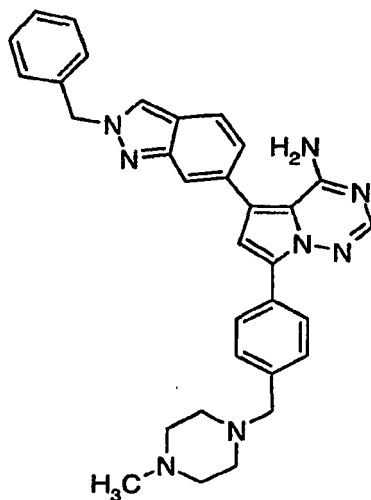


- 5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 y 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y yodoetano como materiales de partida, se aislaron 42 mg (18%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 2,40 (c, 4 H), 1,00 (t, 6H); EN-EM m/z 502,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,45.

Ejemplo 155: Preparación de N-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-metanosulfonamida

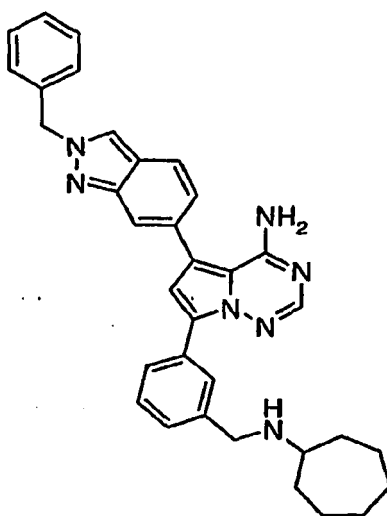


- 10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 y 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de metanosulfonilo como materiales de partida, se aislaron 18 mg (8%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,80 (s, 3 H); EN-EM m/z 524,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,84.
- 15 **Ejemplo 156: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**

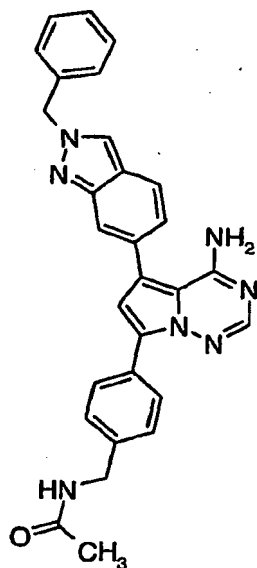


- 5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 (etapa 2) con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 1-metilpiperazina como materiales de partida, se aislaron 25 mg (10%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,50 (m, 4 H), 2,30 (s, 4 H), 2,10 (s, 3 H); EN-EM m/z 529,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,27.

Ejemplo 157: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-cicloheptilaminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

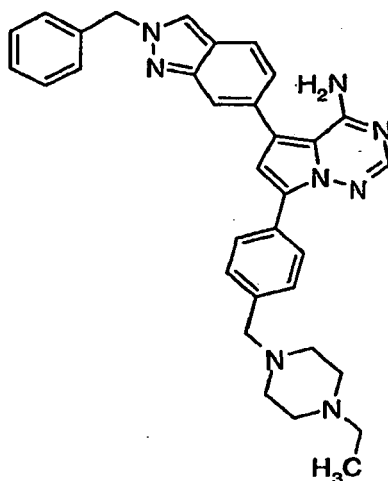


- 10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 111 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cicloheptanona como materiales de partida, se aislaron 136 mg (56%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 1,80-1,30 (m, 12 H); EN-EM m/z 5542,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,58.
- 15 **Ejemplo 158: Preparación de N-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-acetamida**



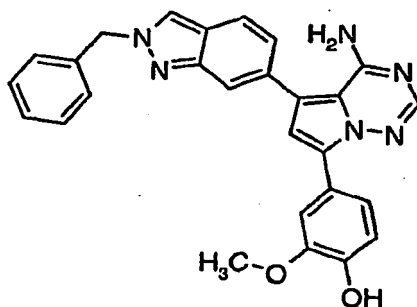
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 43,5 mg (26%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 1,90 (s, 3 H); EN-EM *m/z* 488,35 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,65.

Ejemplo 159: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-[4-etil-piperazin-1-ilmetil]-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



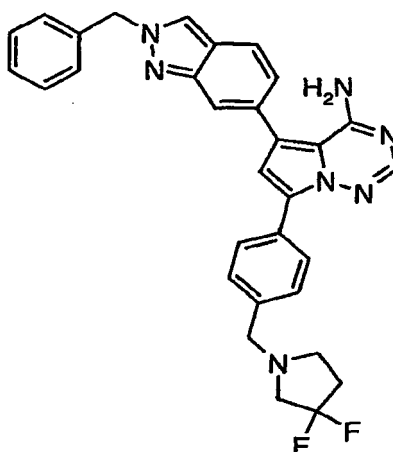
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282, etapa 2, con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 1-etil-piperazina como materiales de partida, se aislaron 3,4 mg (1,2%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,40-2,20 (m, 10), 1,0 (t, 3 H); EN-EM *m/z* 543,01 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,28.

15 **Ejemplo 160: Preparación de 4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-2-metoxifenol**

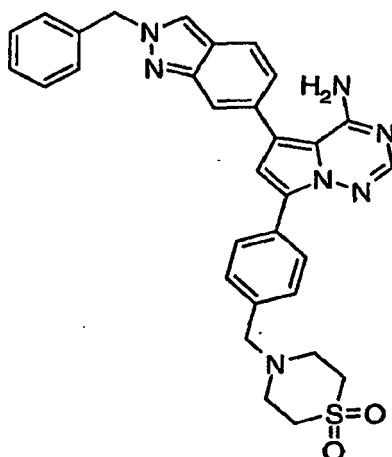


- 5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 con 4-(4-Amino-5-bromo-pirrol-2-il)-2H-indazol como materiales de partida, se aislaron 21,5 mg (9%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H); EN-EM m/z 463,49 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,99.

Ejemplo 161: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

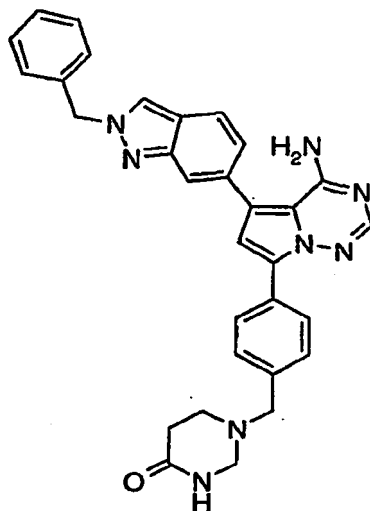


- 10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282, etapa 2, con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 3,3-difluoropirrolidina como materiales de partida, se aislaron 6,3 mg (2,4%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 2,20 (s, 2 H); EN-EM m/z 536,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,52.
- 15 **Ejemplo 162: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(1,1-dioxo-1 λ -6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



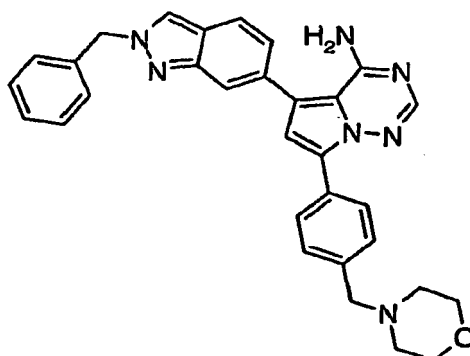
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 , etapa 2, con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 1,1-dióxido de tiomorfolina como materiales de partida, se aislaron 9 mg (2,7%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,1 (t, 4 H), 2,90 (t, 4 H); EN-EM *m/z* 564,29 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,57.

Ejemplo 163: Preparación de 1-(4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil)-tetrahidropirimidin-4-ona



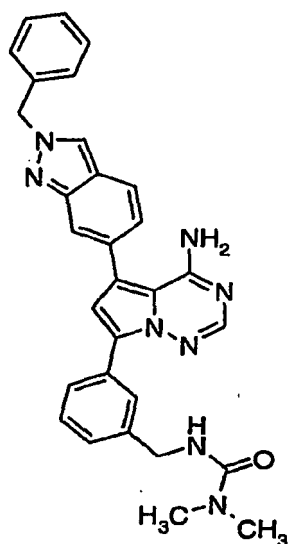
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282 , etapa 2, con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y tetrahidropirimidin-4-ona como materiales de partida, se aislaron 14 mg (4,5%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,20 (t, 2 H), 2,95 (s, 2 H), 2,60 (t, 2 H); EN-EM *m/z* 529,29 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,24.

15 **Ejemplo 164: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



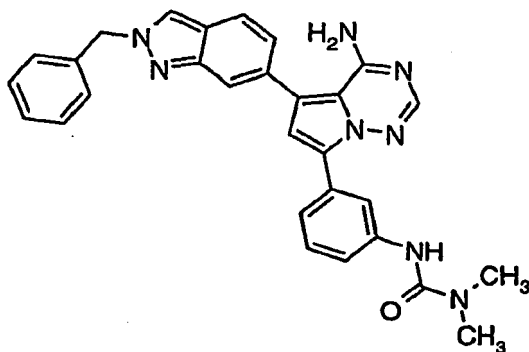
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282, etapa 2, con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y morfolina como material de partida, se aislaron 55 mg (28%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,60 (t, 4 H), 3,50 (s 2 H), 2,405 (t, 4 H); EN-EM *m/z* 516,25 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,61.

Ejemplo 165: Preparación de 3-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-1,1-dimetil-urea



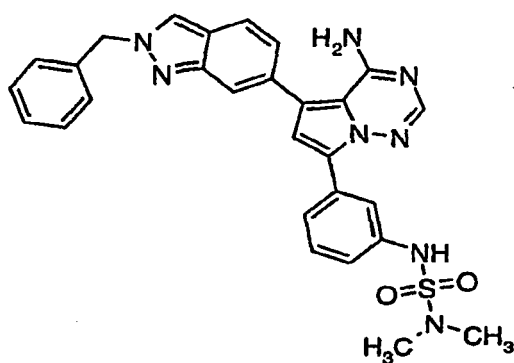
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 32 mg (14%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,3 (d, 2 H), 2,8 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 517,3 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,75.

15 **Ejemplo 166: Preparación de 3-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][2,4]triazin-7-il]-fenil}-1,1-dimetil-urea**



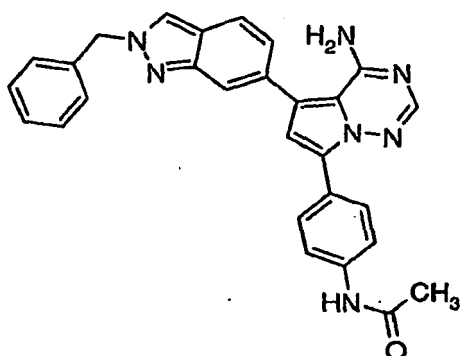
- 5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 26 mg (9%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,0 (s, 6 H); EN-EM m/z 503,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,66.

Ejemplo 167: Preparación de 3-(3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil)-1,1-dimetil-sulfonilurea



- 10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de dimetilsulfamoilo como materiales de partida, se aislaron 97 mg (32%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,4 (s, 6 H); EN-EM m/z 539,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,97.

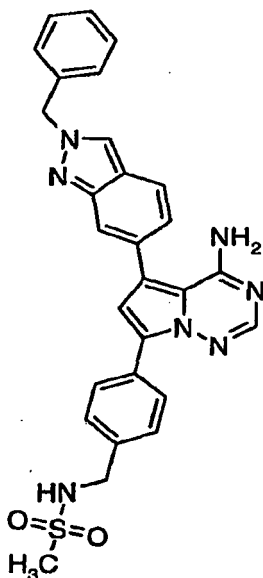
- 15 **Ejemplo 168: Preparación de N-(4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil)-acetamida**



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(4-amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 17 mg (10%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 2,1 (s, 3 H); EN-EM *m/z* 474,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,01.

5

Ejemplo 169: Preparación de *N*-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-metanosulfonamida

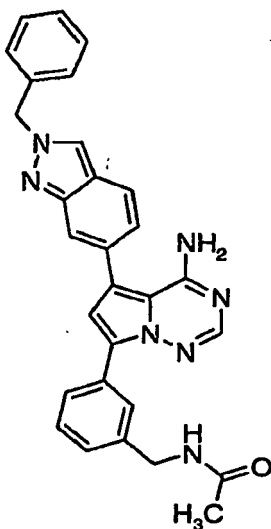


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 5-bromo-7-(4-aminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de metilsulfonilo como materiales de partida, se aislaron 47 mg (26%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,10 (d, 2 H), 3,10 (s, 3 H); EN-EM *m/z* 524,35 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,80.

10

Ejemplo 170: Preparación de *N*-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-acetamida

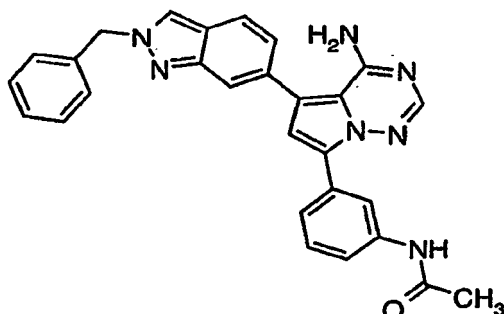
15



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 13 mg (6%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-

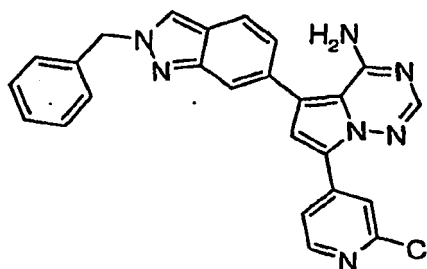
7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,10 (d, 2 H), 1,90 (s, 3 H); EN-EM m/z 488,4 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,69.

Ejemplo 171: Preparación de N-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-acetamida



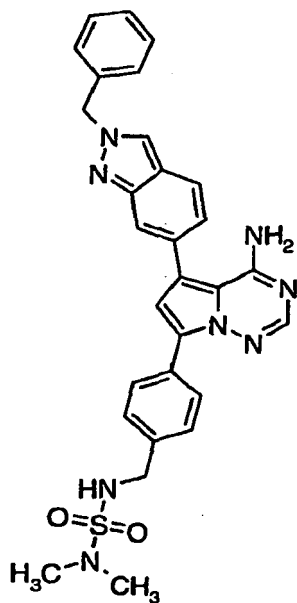
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 75 mg (28%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 2,10 (s, 3 H); EN-EM m/z 474,41 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 3,04.

Ejemplo 172: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-cloro-piridin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



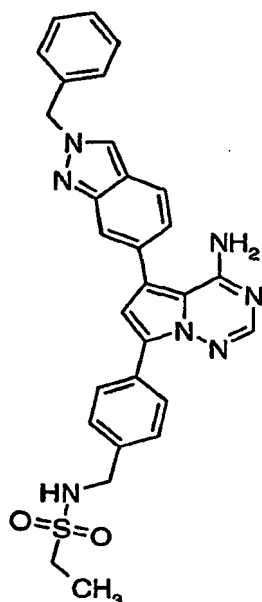
15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 con 5-bromo-7-(2-cloro-piridin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como materiales de partida, se aislaron 60 mg (28%) del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,5 (d, 2 H), 8,0 (m, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 3 H), 7,25-7,15 (m, 4 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H); EN-EM m/z 452,24 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 3,33.

20 **Ejemplo 173: Preparación de Preparación de 3-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-1,1-dimetil-sulfonilurea**



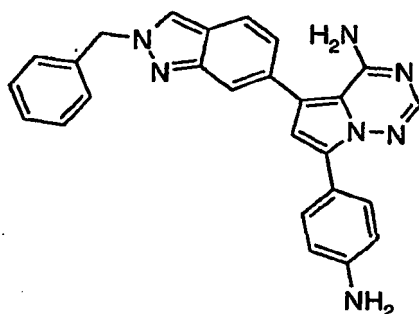
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 5-bromo-7-(4-aminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de dimetilsulfamoilo como materiales de partida, se aislaron 38 mg (20%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,80 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,10 (d, 2 H), 2,60 (s, 6 H); EN-EM m/z 533,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,96.

Ejemplo 174: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencilamida del ácido etanosulfónico



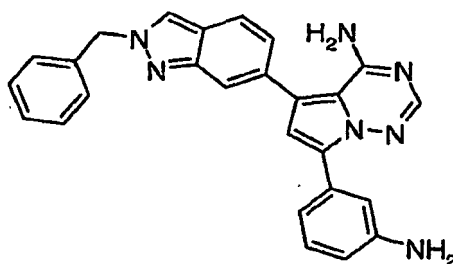
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 5-bromo-7-(4-aminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de etanosulfonilo como materiales de partida, se aislaron 7,4 mg (6%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,10 (d, 2 H), 3,0 (t, 2 H), 1,2 (c, 3 H); EN-EM m/z 538,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,87.

15 **Ejemplo 175: Preparación de 7-(4-Amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



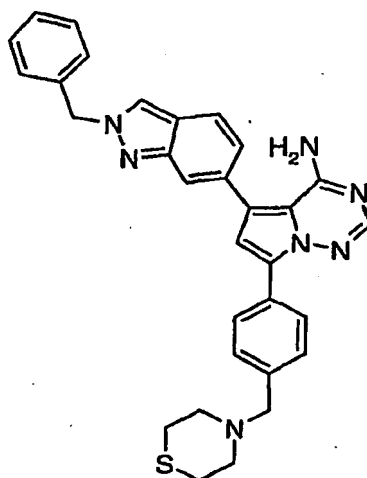
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 93 con éster terc-butílico del ácido {4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-carbámico (intermedio II I) como material de partida, se aislaron 300 mg (74%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H); EN-EM *m/z* 432,24 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,51.

Ejemplo 176: Preparación de 7-(3-Amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 93 con éster terc-butílico del ácido {3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-carbámico (intermedio II I) como material de partida, se aislaron 700 mg (86%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H); EN-EM *m/z* 432,24 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,49.

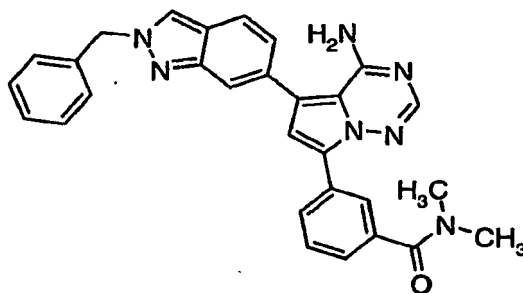
15 **Ejemplo 177: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282, etapa 2, con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y tiomorfolina como materiales de partida, se aislaron 19 mg (6%) del producto

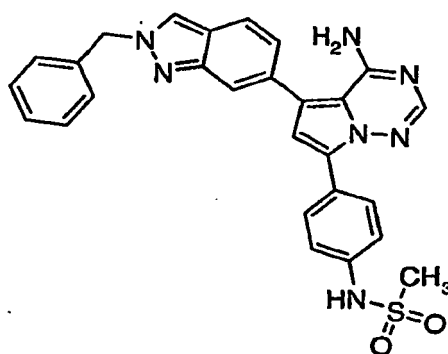
deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,60 (d, 2 H), 2,6 (t, 8 H); EN-EM m/z 532,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,34.

5 **Ejemplo 178: Preparación de 3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-N,N-dimetil-benzamida**



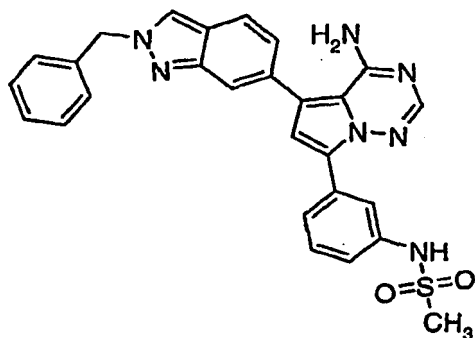
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 con 3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N-dimetil-benzamidas y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como materiales de partida, se aislaron 4,6 mg (6%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,05-3,00 (s, 6H); EN-EM m/z 488,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,80.

Ejemplo 179: Preparación de N-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida



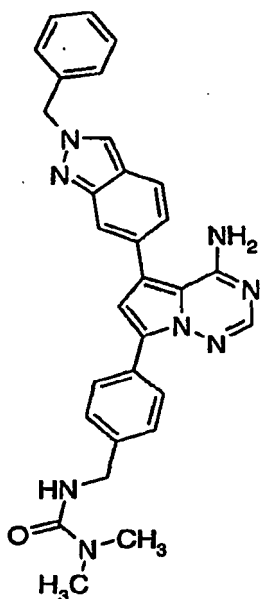
15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5, con 7-(4-amino-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de metanosulfonilo como materiales de partida, se aislaron 30 mg (16%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,80 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,10 (s, 3H); EN-EM m/z 510,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,07.

20 **Ejemplo 180: Preparación de N-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida**

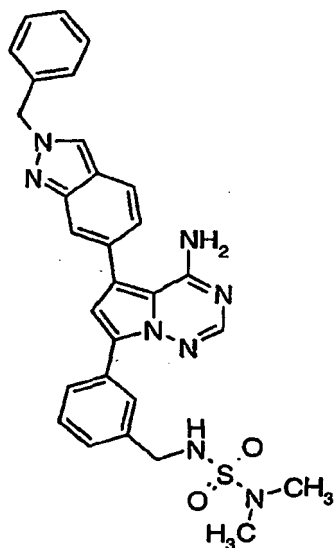


- 5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de metanosulfonilo como materiales de partida, se aislaron 19 mg (1%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,90 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,10 (s, 3H); EN-EM m/z 510,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,85.

Ejemplo 181: Preparación de 3-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-1,1-dimetil-urea

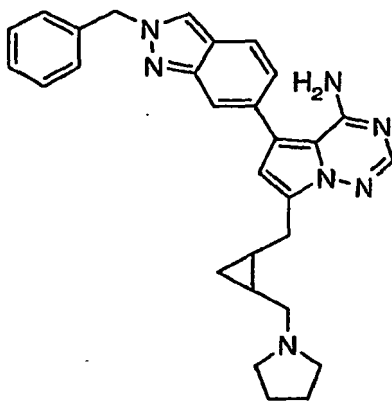


- 10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 5-bromo-7-(4-aminometil-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de dimetilcarbamilato como materiales de partida, se aislaron 72 mg (42%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,25 (d, 2 H), 2,80 (s, 6H), 2,10 (s, 1 H); EN-EM m/z 517,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,70.
- 15 **Ejemplo 182: Preparación de N-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-bencil}-1,1-dimetil-sulfonilurea**

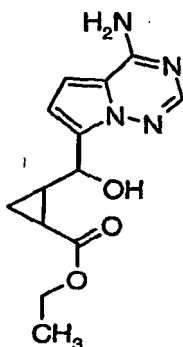


5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 5 con 7-(3-aminometil-fenil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y cloruro de dimetilsulfamoilo como materiales de partida, se aislaron 30 mg (12%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,25 (d, 2 H), 2,80 (s, 6H), 1,95 (s, 1 H); EN-EM m/z 553,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,00.

Ejemplo 183: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclopropi]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (trans)

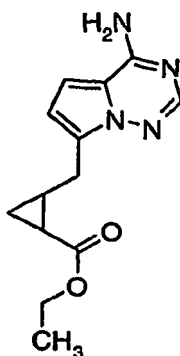


10 Etapa 1: Preparación de éster etílico del ácido 2-[(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-hidroxi-metil]-ciclopropanocarboxílico (Trans)



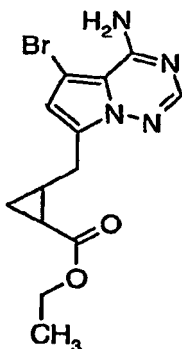
5 A una solución agitada de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (5,27 g, 24,7 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (5,9 g, 54,4 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota cloruro de 2-propilmagnesio en THF (52 ml, 104 mmol, 2,0 M), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0 °C con un baño de hielo, y se añadió éster etílico del ácido 2-formil-ciclopropanocarboxílico (4,6 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) en un baño de hielo-agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se separó por columna (EtOAc al 30%/Hexano al 70%), dando 2,0 g (30%) de producto. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s a, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 5,0-4,8 (m, 1 H), 4,0 (m, 2 H), 1,9-1,8 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1,0 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 277,34 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,51.

Etapa 2: Preparación de éster etílico del ácido 2-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico (trans)



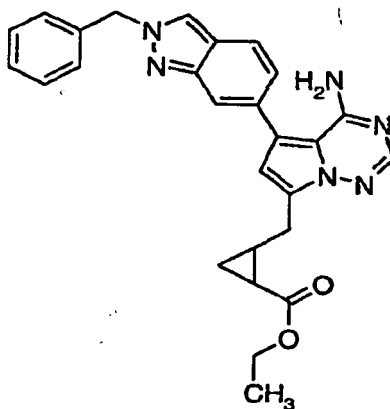
15 Se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 2-[(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-hidroxi-metil]-ciclopropanocarboxílico (1,75 g, 6,3 mmol) en diclorometano (17,5 ml) en una mezcla de trietilsilano (3 g, 25 mmol) y TFA (17,5 ml) en un baño de hielo-agua. Se agitó a ta durante una noche. Se añadió una solución 2 N de carbonato sódico (10 ml) y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por Biotage®, dando el producto deseado de 0,43 g (26). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s a, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 4,0 (m, 2 H), 2,9 (d, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1,0 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 261,07 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,03.

Etapa 3: Preparación de éster etílico del ácido 2-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico (trans)



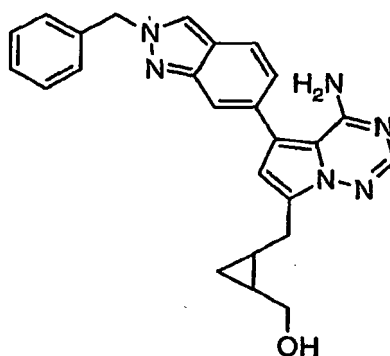
25 A una solución de éster etílico del ácido 2-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico (4,5 g, 17,2 mmol) en THF (73 ml) enfriado a -20 °C se le añadió en cuatro porciones 2,5-dibromo-4,4-dimetil-ciclo-pentano-1,3-diona (2,4 g, 8,6 mmol) durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación a -20 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución de tiosulfato sódico (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage®, dando 3,0 g (51%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (s, 1 H), 8,75 (s a, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 4,0 (m, 2 H), 2,9 (d, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1,0 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 339,19 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,58.

Etapa 4: Preparación de éster etílico del ácido 2-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (trans)



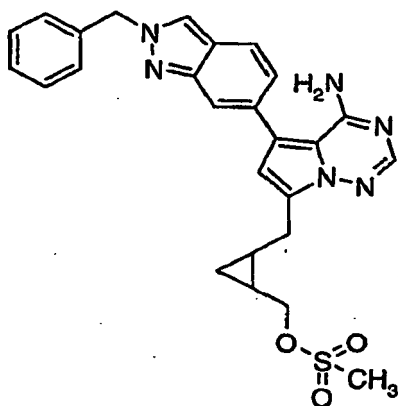
5 A una solución de éster etílico del ácido 2-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico (1,33 g, 4 mmol) en DMF desgasificada (6,6 ml) se le añadieron 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (2,1 g, 6,3 mmol), Pd(PPh₃)₄, y una solución 2 N de Na₂CO₃ (5,3 ml). La reacción se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 min. Después de la refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por Biotage® (EtOAc al 50-100%/hexano), dando el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 1,0 g (rendimiento del 54%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,0 (m, 2 H), 3,0 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,2-1,0 (m, 5 H); EN-EM *m/z* 5467,27 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,79.

Etapa 5: Preparación de {2-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-ciclopropil}-metanol (trans)



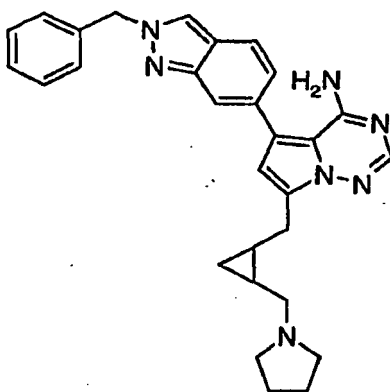
15 A una solución de éster etílico del ácido 2-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (3,55 g, 7,6 mmol) en THF (106 ml) a 0 °C se le añadió DIBAL (4,3 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 hora. El análisis por TLC mostró material de partida, y se añadieron 20 ml de DIBAL. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas más hasta que no se detectó material de partida por el análisis por TLC. La reacción se interrumpió por NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Biotage® (gradiente de EtOAc al 50%-100%/hexano a MeOH al 5%/EtOAc), dando el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 2,5 g (rendimiento del 77%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,6 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 1,2-1,0 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 425,33 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,93.

Etapa 6: Preparación de metanosulfonato de (2-{[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]ciclopropil)metilo



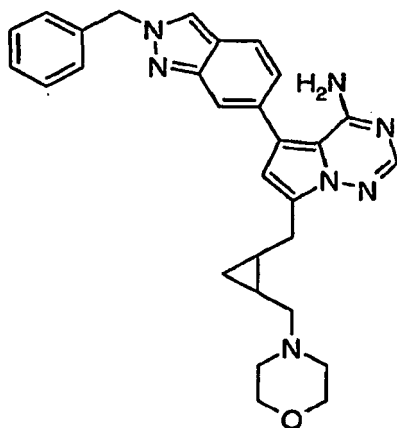
- 5 A una solución de 2-([4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-ciclopropil)-metanol (0,6 g, 1,4 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se le añadieron anhídrido metanosulfónico (492 mg, 2,8 mmol) y piridina (223 mg, 2,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. El análisis por CL-EM mostró la conversión de la reacción de aproximadamente el 50%, el disolvente se evaporó y el producto se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-([2-(pirrolidin-1-ilmetil) ciclopropil]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (Trans)



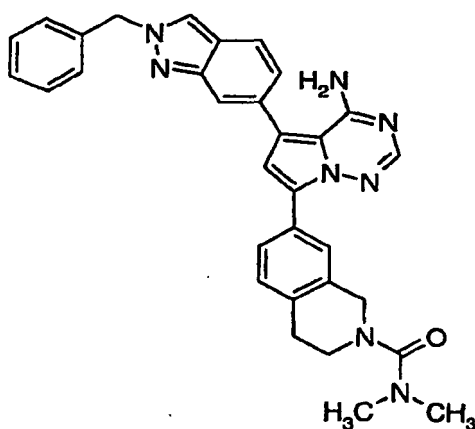
- 10 A una solución de metanosulfonato de (2-([4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)ciclopropil)metilo (0,2 g, 0,4 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron pirrolidina (84 mg, 1,2 mmol) y DIEA (102 mg, 0,8 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 11 mg (6%) del compuesto del título. RMN
- 15 ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 2,9-2,8 (m, 2 H), 2,4-2,2 (m, 6 H), 1,7 (m, 4 H), 1,1-0,9 (m, 2 H), 0,5-0,4 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 478,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,29.

Ejemplo 184: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-morfolin-4-ilmetil-ciclopropilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (trans)



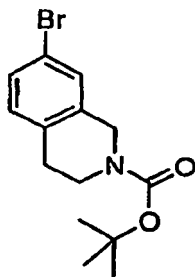
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 183 con morfolina como material de partida, se aislaron 30 mg (16%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,5 (m, 4 H), 3,0-2,8 (m, 2 H), 2,5-2,1 (m, 5 H), 1,6 (M, 1 H), 1,0 (m, 2 H), 0,6-0,5 (M, 2 H); EN-EM *m/z* 494,35 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,13.

Ejemplo 185: Preparación de dimetilamida del ácido 7-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico



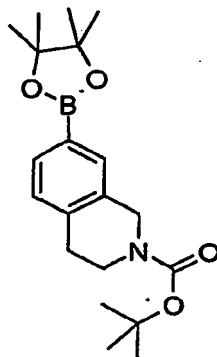
10

Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

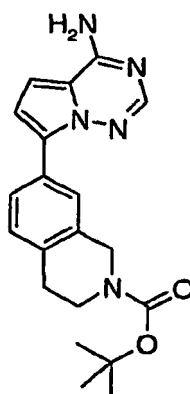


15

A una solución de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (5,0 g, 23,5 mmol) en metanol (50 ml) se le añadieron BOC anhídrido 6,1 g, 28 mmol) y una solución Na₂CO₃ 2 N (70 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se concentró al vacío, dando el producto deseado, 4 g (80%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,4 (s, H), 7,35 (d, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 4,5 (s, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,8 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H).

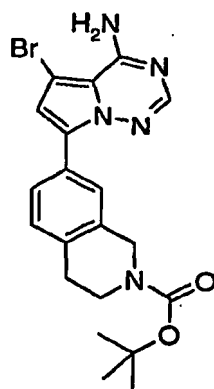
Etapa 2 : Preparación de éster terc-butílico del ácido 7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (5 g, 16 mmol) en dioxano (250 ml) se le añadieron bis(pinacolato)-diboro (4,5 g, 17,6 mmol) y KOAc (4,7 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 30 min y se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,3 g, 1,6 mmol). Se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-50%/Hexano), proporcionando 4,0 g (70%)
10 de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,4 (s, H), 7,35 (d, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 4,5 (s, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,8 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1,2 (s, 12 H).

Etapa 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido 7-(4-amino-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

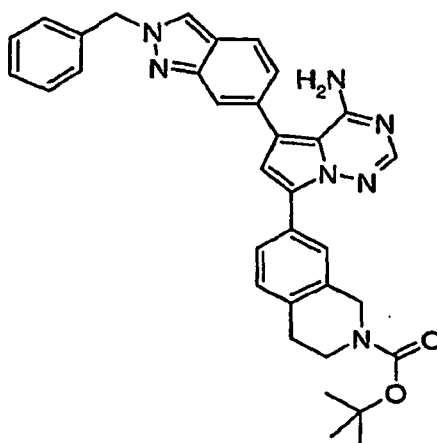
15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (4 g, 11 mmol) y 7-bromo-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (1,3 g, 6,1 mmol) en DME (133 ml) y una solución 2 N de Na₂CO₃ (26 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (452 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 15 min. La mezcla se calentó a 80 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por Biotage®, proporcionando 2,20 g (55%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,9 (m, 2 H), 7,85 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,0 (d, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,8 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 366,05 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,64.
20

Etapa 4: Preparación de éster terc-butílico del ácido 7-(4-amino-5-bromo-pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico



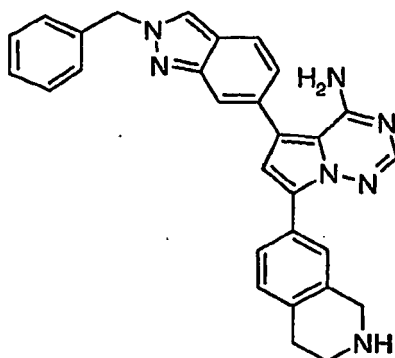
5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (2,2 g, 6,1 mmol) en THF (30 ml) a -20 °C se le añadió en cuatro porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (884 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50%/Hexano), proporcionando 2 g (72%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,9 (s, 1 H), 7,85 (d, 2 H), 7,2 (d, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,8 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 444,08 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,24.

Etapa 5: Preparación de éster terc-butílico del ácido 7-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

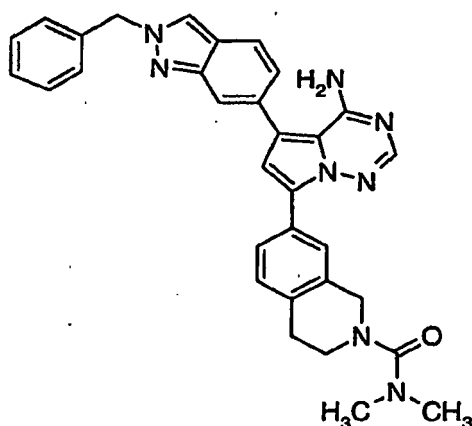


10
15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,2 g, 2,7 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1,4 g, 4,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (311 mg, 0,27 mmol) y una solución 2 N de Na₂CO₃ (12 ml). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 20 min. La reacción se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía Biotage® (EtOAc al 50-100%/hexano) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 1,1 g (71%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,6 (m, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 1,4 (m, 9 H); EN-EM *m/z* 572,24 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,44.

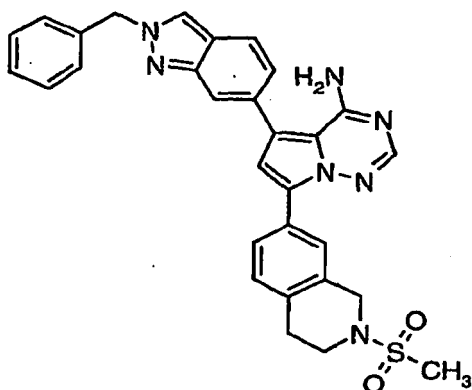
20 Etapa 6: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



- 5 A una suspensión de éster terc-butílico del ácido 7-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (2,7 g, 4,7 mmol) en DCM (17 ml) se le añadió TFA (8,6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió acetato de etilo. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta que el pH se hizo básico. Se formó una goma de color amarillo en la pared del vidrio, se secó en horno de vacío durante una noche y el producto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, 2,2 g (98%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 472,29 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,22.
- 10 Etapa 7: Preparación de dimetilamida del ácido 7-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

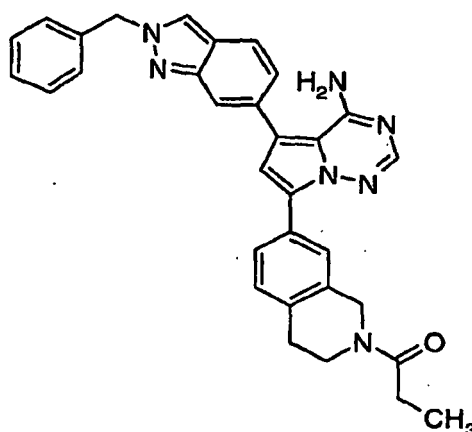


- 15 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (150 mg, 0,3 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron cloruro de dimetilcarbamilato (44 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (64 mg), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título, 53 mg (31%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,8 (s, 6 H); EN-EM *m/z* 543,47 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,16.
- 20 **Ejemplo 186: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



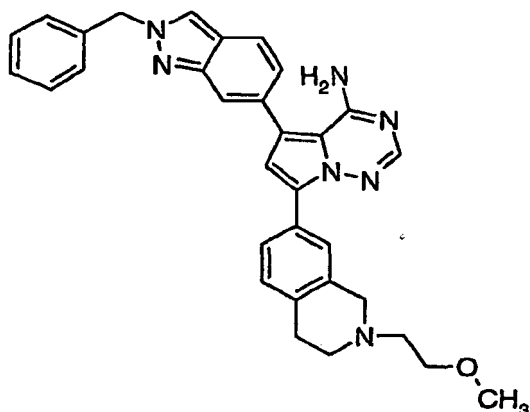
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con cloruro de metanosulfonilo como material de partida, se aislaron 17 mg (16%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,5 (m, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 3,0 (m, 5 H); EN-EM *m/z* 550,35 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,13.

Ejemplo 187: Preparación de 1-(7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo)-propan-1-ona



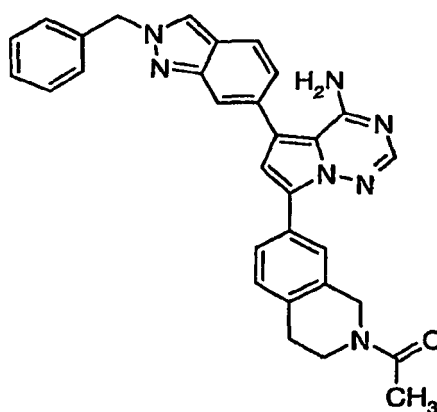
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con cloruro de propionilo como material de partida, se aislaron 33 mg (33%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,7 (d, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,0 (m, 2 H), 2,9 (s, 2 H), 2,5 (m, 2 H), 1,05 (t, 3 H); EN-EM *m/z* 528,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,92.

Ejemplo 188: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



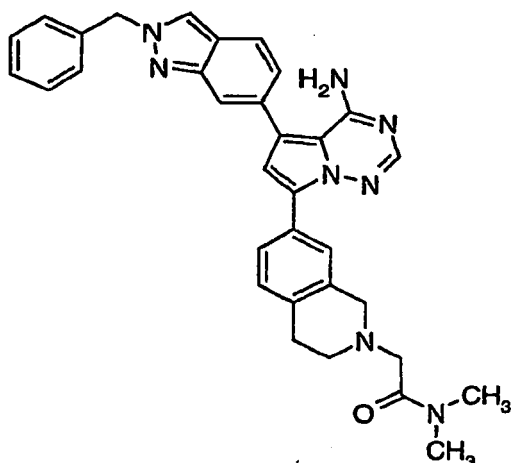
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con 1-bromo-2-metoxi-etano como material de partida, se aislaron 20 mg (18%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 3,3 (s, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H); EN-EM m/z 529,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,29.

Ejemplo 189: Preparación de 1-{7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etanona



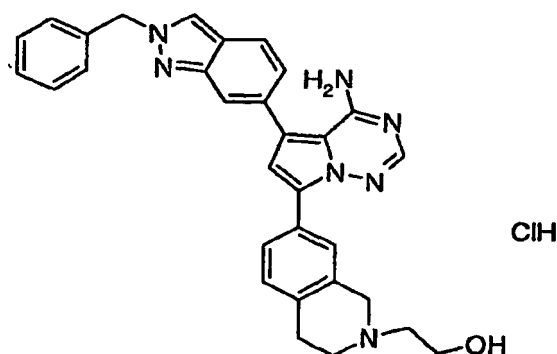
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con cloruro de acetilo como material de partida, se aislaron 22 mg (14%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,7 (d, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,0-2,8 (m, 2 H), 2,1 (s, 2 H); EN-EM m/z 514,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,06.

Ejemplo 190: Preparación de 2-{7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida



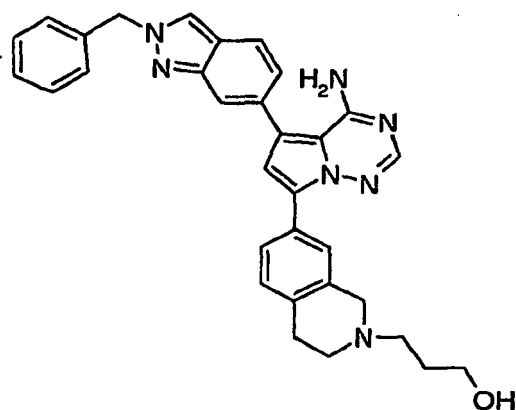
5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida como materiales de partida, se aislaron 32 mg (18%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,4 (d, 2 H), 3,7 (s, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 2,9 (s, 6 H), 2,8 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 557,26 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,63.

Ejemplo 191: Preparación de clorhidrato de 2-(7-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanol



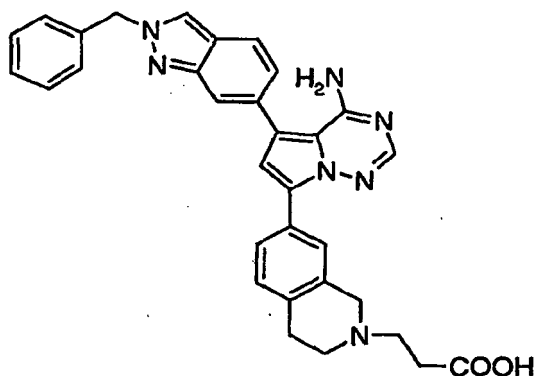
10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con bromuro de hidroxietilo como material de partida, seguido de un equivalente de HCl conc. en etanol y agua, se aislaron 600 mg (57%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,6 (d, 2 H), 4,4 (M, 2 H), 3,9 (s a, 2 H) *m/z* 516,28 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,03.

Ejemplo 192: Preparación de 3-(7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ol



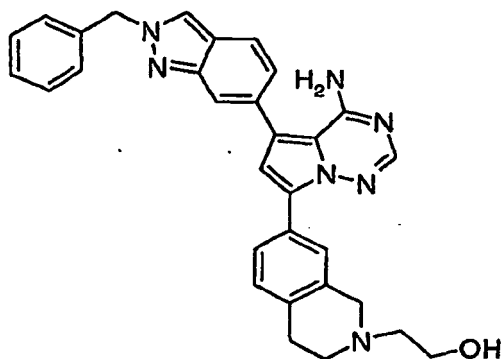
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 y el Ejemplo 104, etapa 2, con (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano como el material de partida, se aislaron 20 mg (18%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 3,6 (s a, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H); EN-EM m/z 529,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,24.

Ejemplo 193: Preparación de ácido 3-{7-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl}-propiónico



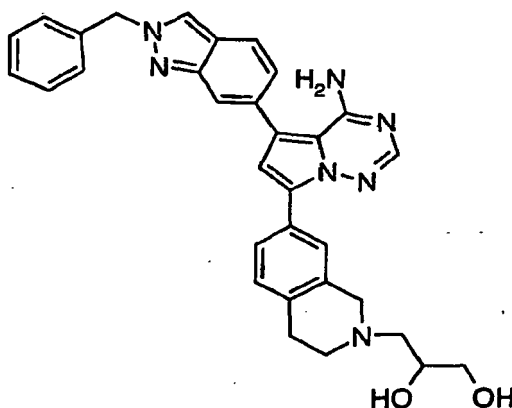
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con ácido 3-bromo-propiónico como material de partida, se aislaron 44 mg (27%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 4 H), 2,0 (m, 2 H); EN-EM m/z 543,91 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,24.

Ejemplo 194: Preparación de 2-{7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl}-etanol



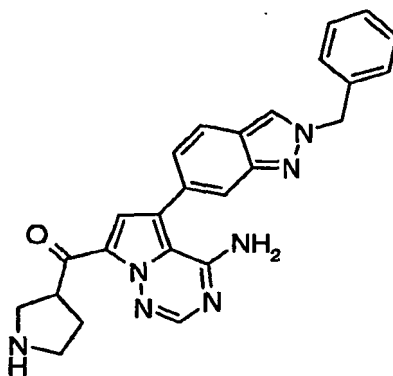
Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y bromuro de hidroxietilo como materiales de partida, se aislaron 41 mg (4%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,6 (d, 2 H), 4,4 (M, 2 H), 3,9 (s a, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H); EN-EM *m/z* 516,28 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,25.

Ejemplo 195: Preparación de 3-{7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}propano-1,2-diol

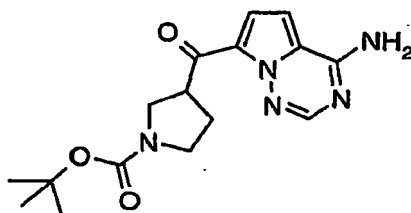


Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 185 con 3-bromo-propano-1,2-diol como el material de partida, se aislaron 15 mg (8%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60-7,40 (m, 7 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,6 (d, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 2,9-2,6 (m, 6 H); EN-EM *m/z* 545,95 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,24.

Ejemplo 196: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-pirrolidin-3-il-metanona



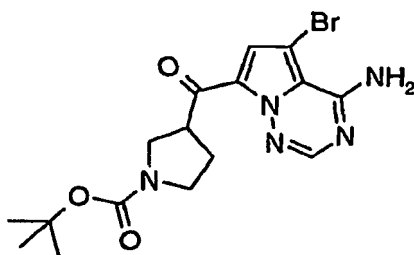
Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico



A una suspensión del Intermedio B (1,30 g, 6,10 mmol) en THF (30 ml) se le añadió cloruro de trimetilsililo (1,49 g, 13,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en

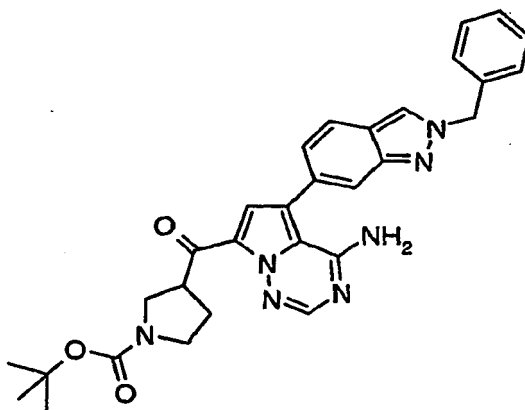
THF) (12,81 ml, 25,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución fría de éster terc-butílico del ácido 3-(metoxi-metil-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico (2,05 g, 7,93 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó fría durante 1 h y se dejó calentar hasta la ta. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado frío y se agitó durante 20 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con THF. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía Biotage® eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-75%/hexanos, proporcionando 1,31 g (rendimiento del 65%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8,00 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 4,44-4,32 (m, 1 H), 3,63 (dd, 2 H), 3,47-3,38 (m, 2 H), 2,31-2,11 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H); CL-EM [M+H]⁺ = 331,7, TR = 2,48 min.

10 Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico



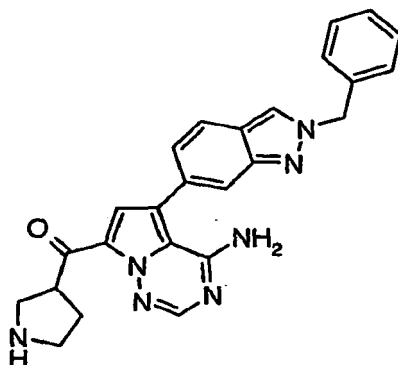
15 A una solución enfriada (-20 °C) de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico (1,19 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se le añadió una solución en THF de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (0,56 g, 1,97 mmol). La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 2 h y después se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage® usando un gradiente de acetato de etilo del 50% al 75% en hexanos, proporcionando 1,33 g (90%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8,00 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 4,44-4,32 (m, 1 H), 3,65-3,59 (m, 2 H), 3,47-3,38 (m, 2 H), 2,31-2,11 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H); CL-EM [M+H]⁺ = 411,7, TR = 2,98 min.

20 Etapa 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico



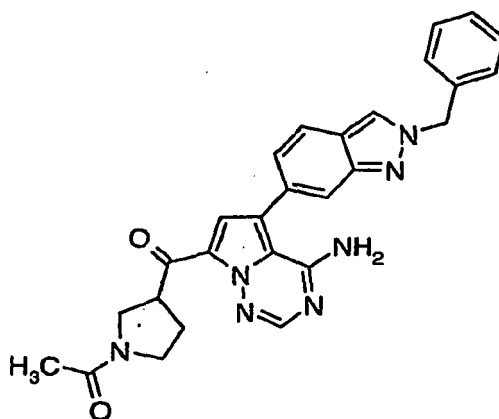
25 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico (1,33 g, 3,24 mmol), el intermedio C (1,63 g, 4,86 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,37 g, 0,32 mmol) en DMF desgasificada (35 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 5,34 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 50 al 100% en hexanos, proporcionando 1,16 g (66%) del producto deseado. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37-7,29, (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,47-4,39 (m, 2 H), 3,71-3,59 (m, 2 H), 2,34-2,12 (m, 2 H), 1,45 (s, 1H); CL-EM [M+H]⁺ = 537,9, TR = 3,36 min.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título



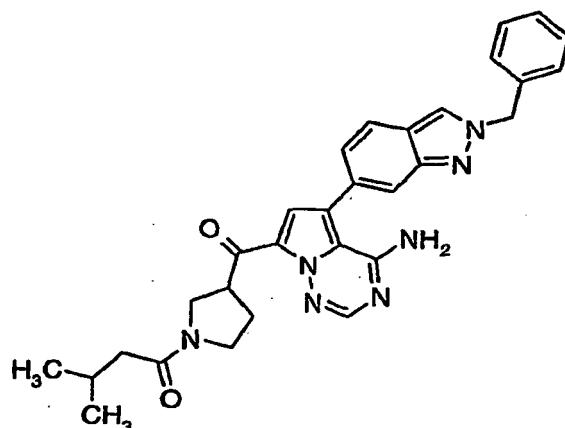
El producto de la Etapa 3 (0,51 g, 0,94 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se añadió HCl en dioxano (4 N, 2,34 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y después se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc, se sonicó durante 10 min y el sólido de color blanco se filtró. El sólido se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla iPrOH/CHCl₃ (1:2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró, proporcionando 320 mg (78%) del compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,41-8,39 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,71-7,69 (m, 1 H), 7,70 (s, 1H), 7,37-7,29, (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,39-4,31 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 2 H), 3,12-2,96 (m, 2 H), 2,25-2,07 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 438,4, TR = 2,52 min.

10 **Ejemplo 197: Preparación de 1-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-il}-etanona**



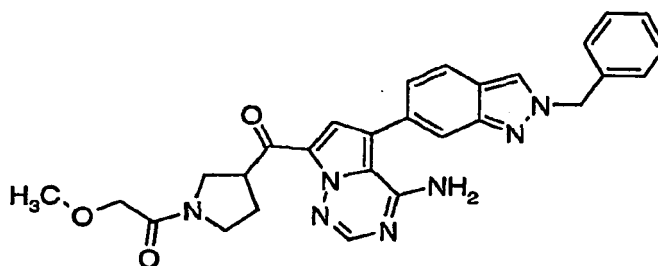
Se disolvió sal clorhidrato de [4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-pirrolidin-3-il-metanona (80 mg, 0,17 mmol) en CH₃CN/MeOH (1:1, 2 ml) y se añadió Na₂CO₃ 2 N (0,84 ml, 1,68 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice de lecho corto eluyendo con EtOAc, después MeOH al 10% en EtOAc, dando 39 mg (48%) del producto deseado. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,39-8,35 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,47 (d, 1H), 7,37-7,27, (m, 5 H), 7,19 (dt, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,53-4,38 (m, 1 H), 3,92-3,72 (m, 2 H), 3,62 (t, 1H), 3,52 (t, 1 H), 2,38-2,07 (m, 2 H), 2,10 (d, 3 H); CL-EM [M+H]⁺ = 480,1, TR = 2,64 min.

20 **Ejemplo 198: Preparación de 1-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona**



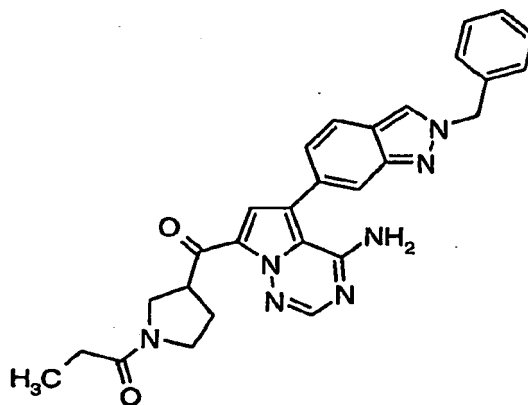
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197 sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de isovalerilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,39-8,35 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,71-7,67 (m, 1 H), 7,47 (d, 1H), 7,37-7,27, (m, 5 H), 7,19 (dt, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,53-4,38 (m, 1 H), 3,92-3,72 (m, 2 H), 3,62 (t, 1H), 3,52 (t, 1 H), 2,38-2,07 (m, 2 H), 0,99-0,92 (m, 6 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 522,2, TR = 3,13 min.

Ejemplo 199: Preparación de 1-(3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona



10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197 sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de metoxiacetilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71-7,67 (m, 1 H), 7,47 (d, 1H), 7,37-7,27, (m, 5 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,53-4,38 (m, 1 H), 4,11 (d, 2 H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 2 H), 3,40 (d, 3 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 510,3, TR = 2,74 min.

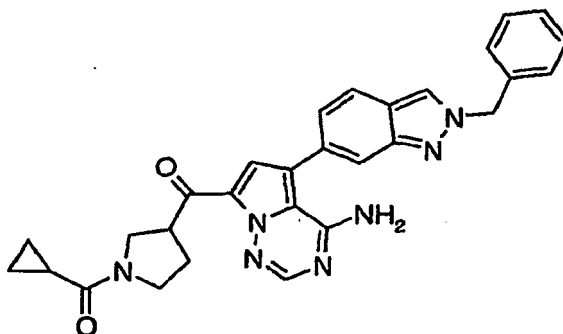
15 **Ejemplo 200: Preparación de 1-(3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona**



El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197

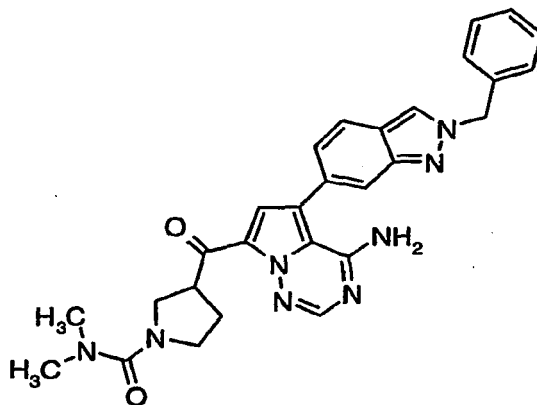
sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de propionilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,39-8,35 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,47 (d, 1H), 7,37-7,27, (m, 5 H), 7,27 (dd, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,53-4,38 (m, 1 H), 3,90-3,74 (m, 2 H), 3,62 (t, 1H), 3,52 (t, 1 H), 2,42-2,29 (m, 4 H), 1,15-1,09 (m, 3 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 494,2, TR = 2,77 min.

5 **Ejemplo 201: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1-ciclopropanocarbonil-pirrolidin-3-il)-metanona**



10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197 sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de ciclopropilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,39-8,35 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,47 (d, 1H), 7,37-7,27, (m, 5 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,53-4,38 (m, 1 H), 4,10-3,95 (m, 1 H), 3,85-3,74 (m, 2 H), 3,54 (t, 1 H), 2,42-2,13 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 0,93-0,79 (m, 4 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 506,2, TR = 2,95 min.

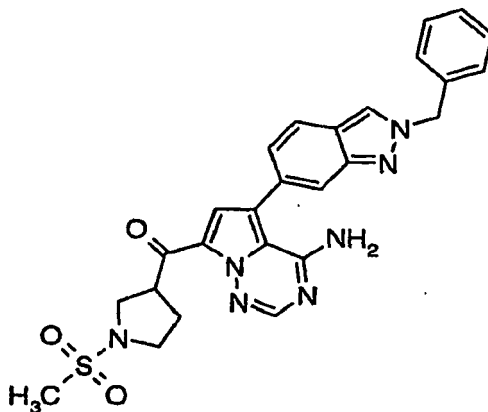
Ejemplo 202: Preparación de dimetilamida del ácido 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197 sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41-8,39 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,71-7,69 (m, 1 H), 7,51 (s, 1H), 7,37-7,29, (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,44-4,35 (m, 1 H), 3,77-3,69 (m, 2 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,87 (s, 6 H), 2,33-2,15 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 509,1, TR = 2,78 min.

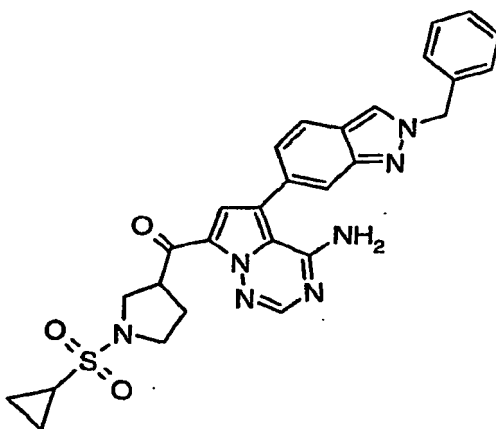
20

Ejemplo 203: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metanona



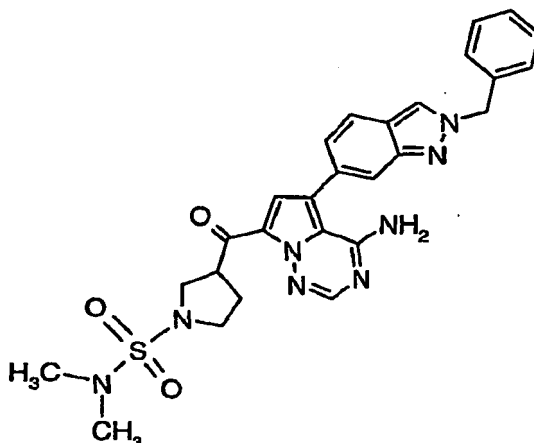
5 Se disolvió sal clorhidrato de [4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-pirrolidin-3-il-metanona (89 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió trietilamina (0,079 ml, 0,56 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,022 ml, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 18 h y después a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC eluyendo con un gradiente al 20-95% de acetonitrilo/agua, proporcionando 24 mg (25%) del compuesto del título. RMN ¹H (CD₂Cl₂-d₂) δ 8,13-8,06 (m, 2 H), 7,81 (dt, 1H), 7,77-7,76 (m, 1 H), 7,43 (s, 1H), 7,42-7,33, (m, 5 H), 7,19 (dd, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,61-4,53 (m, 1 H), 3,74-3,65 (m, 2 H), 3,54-3,44 (m, 1 H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,46-2,28 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 516,2, TR = 2,88 min.

Ejemplo 204: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1-ciclopropanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metanona



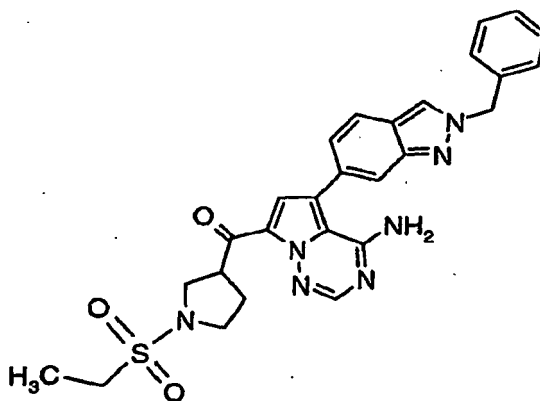
15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 203 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de ciclopropanosulfonilo. RMN ¹H (CD₃OD-d₄) δ 8,42-8,30 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 (d, 1H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,31, (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,58-4,49 (m, 1 H), 3,80-3,71 (m, 2 H), 3,54-3,44 (m, 2 H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 2H), 1,26-0,99 (m, 4 H); CL-EM [M+H]⁺ = 542,2, TR = 3,12 min.

20 **Ejemplo 205: Preparación de dimetilamida del ácido 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-sulfónico**



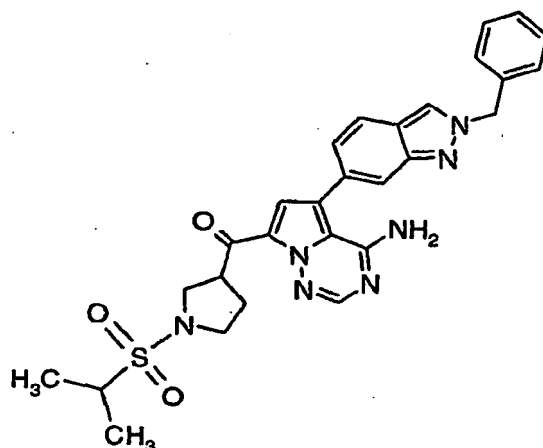
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 203 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de dimetilsulfamilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,54-4,45 (m, 1 H), 3,66 (d, 2 H), 3,44 (t, 2 H), 2,82 (s, 6H), 2,39-2,21 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 545,3, TR = 3,18 min.

Ejemplo 206: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metanona



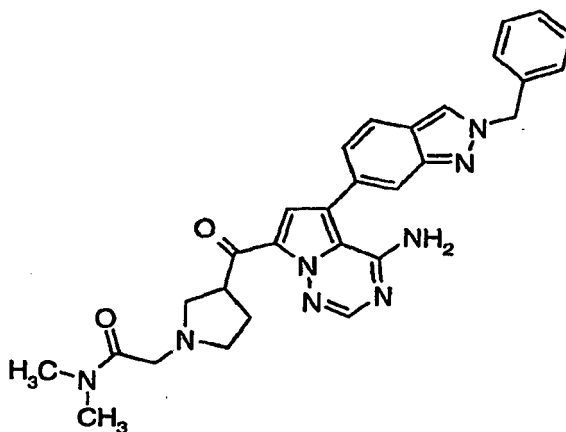
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 203 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41-8,40 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,51 (s 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,57-4,50 (m, 1 H), 3,75-3,68 (m, 2 H), 3,51-3,41 (m, 2 H), 3,18-3,11 (m, 2 H), 2,43-2,21 (m, 2 H), 1,35 (t, 3 H); LC-M; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 530,2, TR = 3,08 min.

15 **Ejemplo 207: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-[1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-metanona**



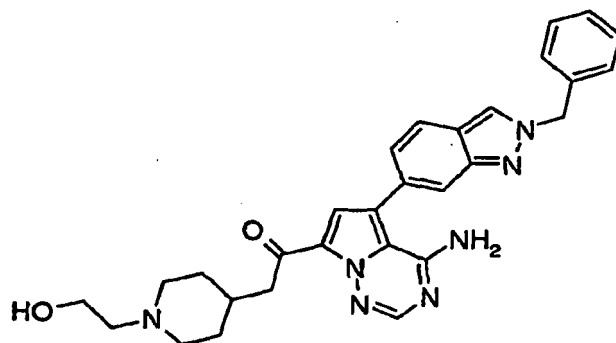
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 203 sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de isopropanosulfonilo. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41-8,38 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,57-4,45 (m, 1 H), 3,79-3,68 (m, 2 H), 3,58-3,45 (m, 2 H), 3,41-3,32 (m, 1 H), 2,43-2,21 (m, 2 H), 1,34 (d, 3 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,3$, TR = 3,11 min.

Ejemplo 208: Preparación de 2-[3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida



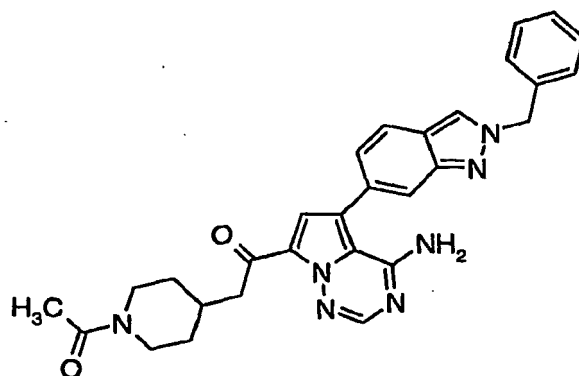
10 Se disolvió sal clorhidrato de [4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-pirrolidin-3-il-metanona (66 mg, 0,14 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (0,019 ml, 0,18 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 18 h y después se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente al 20-95% de acetonitrilo/agua, proporcionando 63 mg (86%) del compuesto del título. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41-8,40 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,32-4,22 (m, 1 H), 3,54-3,32 (m, 2 H), 3,08-2,96 (m, 6 H), 2,92 (s, 2 H), 2,82-2,71 (m, 2 H), 2,29-2,13 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523,2$, TR = 2,20 min.

20 **Ejemplo 209: Preparación de 1-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-2-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-etanona**



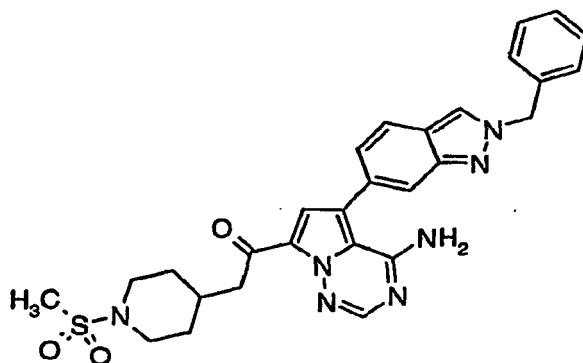
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 196 y sustituyendo éster terc-butílico del ácido 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico por éster terc-butílico del ácido 4[(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico y después usando el procedimiento que descrito para el Ejemplo 218. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41-8,39 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 3,68 (t, 2 H), 3,11 (d, 2 H), 3,08-2,96 (m, 2 H), 2,57 (t, 2 H), 2,22-2,12 (m, 2 H), 2,09-1,98 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 2 H), 1,50-1,35 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 510,2, TR = 2,33 min.

Ejemplo 210: Preparación de 2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-etanona



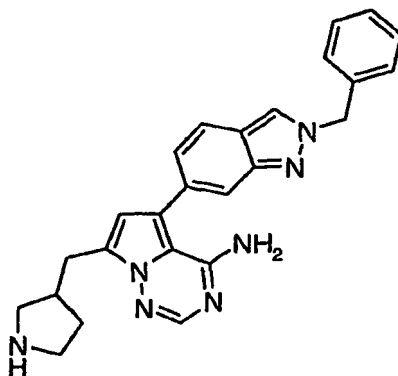
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación de los Ejemplos 196 y 197 y sustituyendo éster terc-butílico del ácido 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico por éster terc-butílico del ácido 4[(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,41-8,39 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,23 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,54-4,46 (m, 1 H), 3,19-3,07 (m, 3 H), 2,72-2,59 (m, 1 H), 2,33-2,21 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 1,93-1,78 (m, 2 H), 1,38-1,16 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 508,2, TR = 2,85 min.

Ejemplo 211: Preparación de 1-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-etanona

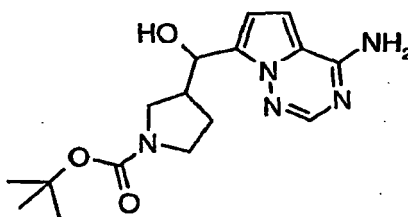


5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación de los Ejemplos 196 y 203 y sustituyendo éster terc-butílico del ácido 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico por éster terc-butílico del ácido 4[(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (s, 2 H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (s, 1 H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,30, (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 3,51 (d, 2 H), 3,09 (d, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,75-2,64 (m, 2 H), 2,06-1,94 (m, 1 H), 1,79 (d, 2 H), 1,35-1,2,1 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 544,4, TR = 3,23 min.

Ejemplo 212: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

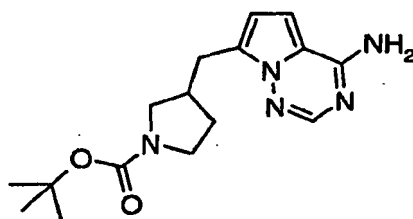


10 Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-hidroxi-metil]-pirrolidin-1-carboxílico



15 El producto de la Etapa 1 de la preparación del Ejemplo 196 (0,50 mg, 1,51 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió NaBH₄ (0,09 mg, 2,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se concentró y se repartió entre DCM/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, dando 0,50 g (99%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7,77 (s, 1 H), 6,88-6,84 (m, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,16 (d, 1 H), 3,60-3,35 (m, 2 H), 3,32-3,12 (m, 2 H), 3,06-2,80 (m, 2 H), 2,16-1,90 (m, 1 H), 1,75-1,55 (m, 1 H), 1,49-1,35 (m, 9 H); CL-EM [M+H]⁺ = 333,9, TR = 2,08 min.

20 Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico

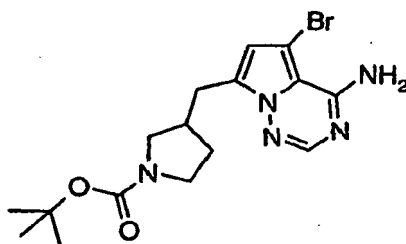


25 Se mezcló trietilsilano (3,40 ml, 20,24 mmol) con TFA (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-hidroxi-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (0,85 mg, 2,53 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se evaporaron y se secaron a alto vacío durante 2 h. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,69 mg, 2,78 mmol) seguido de Na₂CO₃ acuoso (2 N, 7,60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con

diclorometano y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía Biotage® eluyendo con MeOH al 10% en EtOAc, proporcionando 0,61 mg (75%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,77 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 3,46-3,35 (m, 2 H), 3,29-3,20 (m, 2 H), 3,06-2,95 (m, 3 H), 2,73-2,61 (m, 1 H), 2,02-1,91 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218,2$, TR = 2,25 min.

5

Etapa 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico

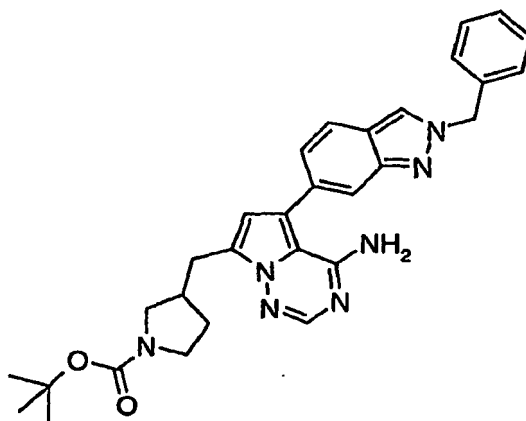


A una solución enfriada (-20 °C) de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,60 g, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución en THF de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (0,27 g, 0,95 mmol). La mezcla se dejó en agitación (-20 °C) durante 2 h y después se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage® usando un gradiente de acetato de etilo del 50% al 75% en hexanos, proporcionando 0,51 g (67%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,77 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 3,46-3,35 (m, 2 H), 3,29-3,20 (m, 2 H), 3,06-2,95 (m, 3 H), 2,73-2,61 (m, 1 H), 2,02-1,91 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,9$, TR = 2,80 min.

10

15

Etapa 4: Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico

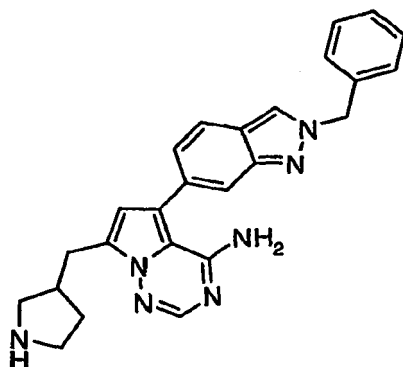


20

A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,49 g, 1,24 mmol), el Intermedio C (0,62 g, 1,86 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,37 g, 0,32 mmol) en DMF desgasificada (8 ml) se le añadió Na_2CO_3 acuoso (2 M, 2,00 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 50% al 100% en hexanos, proporcionando 0,30 g (46%) del producto. CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524,1$, TR = 3,19 min.

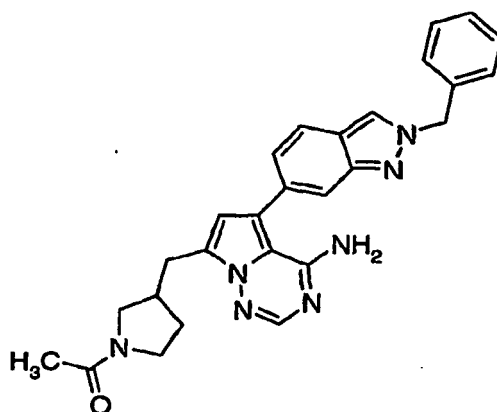
25

Etapa 5: Preparación del compuesto del título



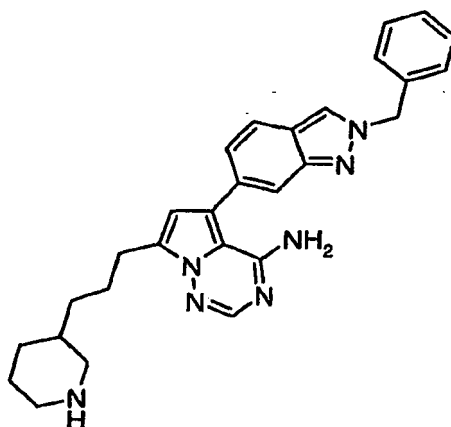
5 El producto de la Etapa 4 (0,10 g, 0,19 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió TFA (0,14 ml, 1,95 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente al 10-90% de acetonitrilo/agua, proporcionando 25 mg (31%) del compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,30-8,35 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 2 H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,40-7,22 (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 3,17-2,94 (m, 3 H), 2,77-2,68 (m, 2 H), 2,08-1,98 (m, 1 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); CL-EM [M+H]⁺ = 424,2, TR = 2,03 min.

Ejemplo 213: Preparación de 1-(3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-pirrolidin-1-il)-etanona



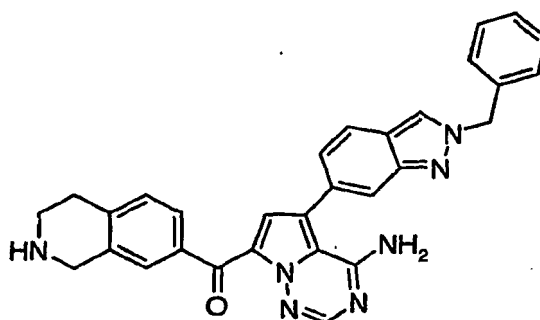
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-pirrolidin-3-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,39-8,35 (m, 1 H), 7,85-7,80 (m, 2 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,40- 7,23 (m, 5 H), 6,64 (d, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,69-3,45 (m, 3 H), 3,28-3,25 (m, 1 H), 3,20-3,05 (m, 2 H), 2,88-2,68 (m, 1 H), 2,18-2,04 (m, 1 H), 2,02 (d, 3 H), 1,87-1,67 (m, 1 H); CL-EM [M+H]⁺ = 508,2, TR = 2,85 min.

15

Ejemplo 214: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperidin-3-yl-propil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

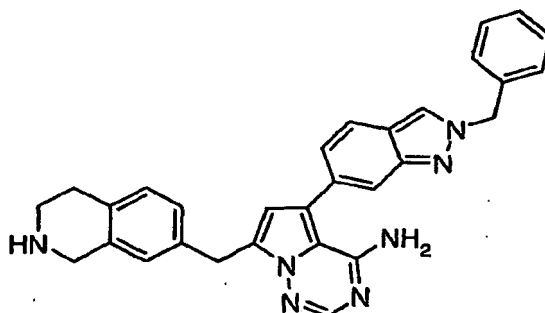
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 212 y usando éster terc-butílico del ácido 3-[2-(metoxi-metil-carbamoyl)-etil]-piperidin-1-carboxílico como un material de partida. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,39-8,35 (m, 1 H), 7,85-7,80 (m, 2 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,40- 7,30 (m, 5 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 3,17-2,91 (m, 4H), 2,67-2,53 (m, 1 H), 2,37-2,23 (m, 1 H), 1,94-1,65 (m, 4 H), 1,62-1,48 (m, 2 H), 1,38-1,26 (m, 2 H), 1,16-1,09 (m, 1 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,3$, TR = 2,36 min.

10 **Ejemplo 215: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-metanona**



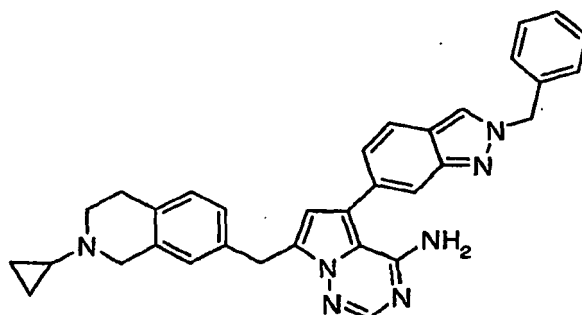
15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 196 y usando éster terc-butílico del ácido 7-(metoxi-metil-carbamoyl)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico como un material de partida. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,39-8,35 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,63- 7,60 (m, 1 H), 7,38-7,22 (m, 7 H), 7,13 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,93 (t, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500,3$, TR = 2,41 min.

Ejemplo 216: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



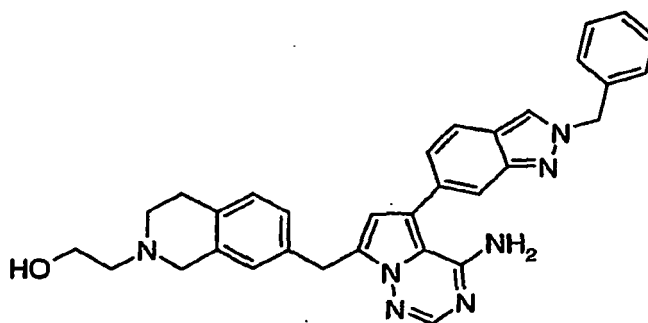
Se disolvió [4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-metanona (0,050 g, 0,01 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (0,104 ml, 1,61 mmol) seguido de Et₃SiH (0,128 ml, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se concentró, se suspendió en MeOH y se filtró, dando un producto deseado en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 62%). RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,28-8,24 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,70 (dd, 1H), 7,59-7,56 (m, 1 H), 7,33-7,23 (m, 5 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,07-6,89 (m, 3 H), 6,39 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 2,71 (t, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 486,3, TR = 2,30 min.

Ejemplo 217: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



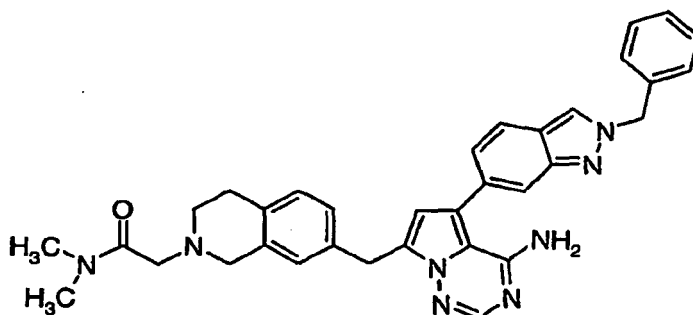
Se disolvió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (0,100 g, 0,21 mmol) en MeOH (1 ml) y se añadió (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano (0,22 g, 1,24 mmol) seguido de ácido acético (0,118 ml, 2,05 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,058 g, 0,92 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa, dando 55 mg (50%) del compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,36-8,23 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1H), 7,38-7,29 (m, 4 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,10-6,99 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,96-2,81 (m, 4 H), 1,86-1,79 (m, 1 H), 0,57-0,75 (m, 4 H); CL-EM [M+H]⁺ = 426,3, TR = 2,32 min.

Ejemplo 218: Preparación de 2-[7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanol



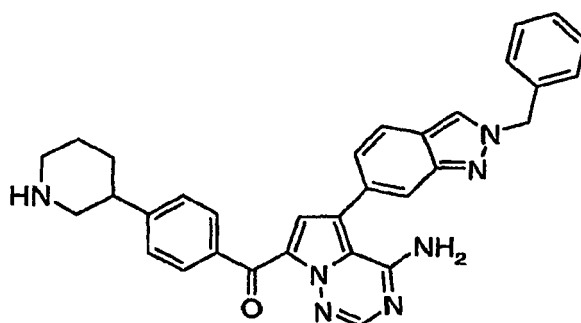
Se disolvió 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (200 mg, 0,41 mmol) en DMF (4 ml) y se añadió (2-bromo-etoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (0,15 g, 0,62 mmol) seguido de trietilamina (0,17 ml, 1,26 mmol) y yoduro sódico (0,006 g, 0,004 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se secó usando una bomba de vacío durante 2 horas. El residuo se disolvió en 2 ml de diclorometano y se añadió TFA (0,30 ml) y la solución resultante se agitó durante una noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 32 mg (15%) del compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,36-8,33 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 5 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,11-6,98 (m, 3 H), 6,46 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,76 (t, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 2,93-2,79 (m, 4 H), 2,69 (t, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 530,3, TR = 2,36 min.

Ejemplo 219: Preparación de 2-{7-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida



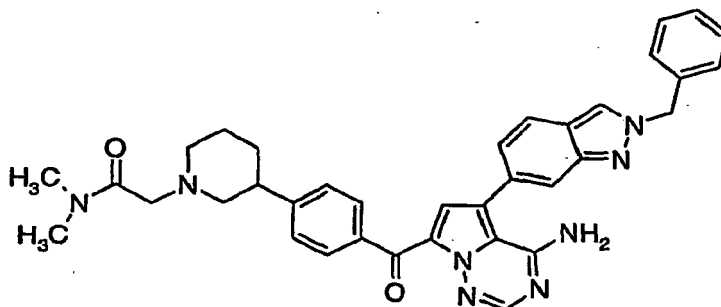
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 208 y usando (2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,36-8,33 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 5 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,09-6,93 (m, 3 H), 6,46 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 2,88-2,75 (m, 4 H), 2,69 (t, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 571,2, TR = 2,33 min.

10 **Ejemplo 220: Preparación de [4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(4-piperidin-3-il-fenil)-metanona**



15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 196 y usando éster terc-butílico del ácido 3-[4-(metoxi-metil-carbamoyl)-fenil]-piperidin-1-carboxílico como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,38-8,35 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,84-7,68 (m, 4 H), 7,55-7,41 (m, 2 H), 7,35-7,29 (m, 4 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,21-3,13 (m, 2 H), 2,84-2,75 (m, 3 H), 1,93-1,81 (m, 2 H), 1,78-1,62 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 528,1, TR = 2,42 min.

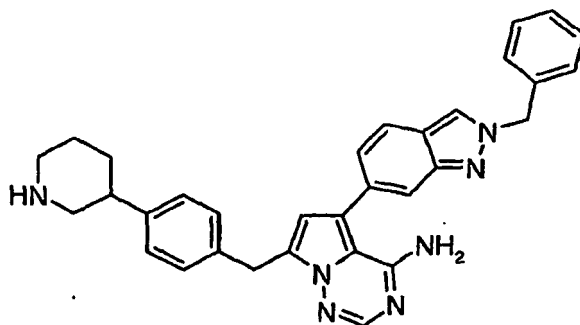
Ejemplo 221: Preparación de 2-(3-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonil]-fenil}-piperidin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida



20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 208 y usando 4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(4-piperidin-3-il-fenil)-metanona como material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,38-8,35 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,84 (dd, 2 H), 7,79-7,69 (m, 3 H), 7,55-

7,41 (m, 2 H), 7,35-7,29 (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,31-3,29 (m, 2 H), 3,10-3,03 (m, 4 H), 2,92 (s, 3 H), 2,70-2,58 (m, 1 H), 1,88-1,81 (m, 4 H), 1,78-1,62 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 613,4, TR = 2,46 min.

Ejemplo 222: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperidin-3-il-bencil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

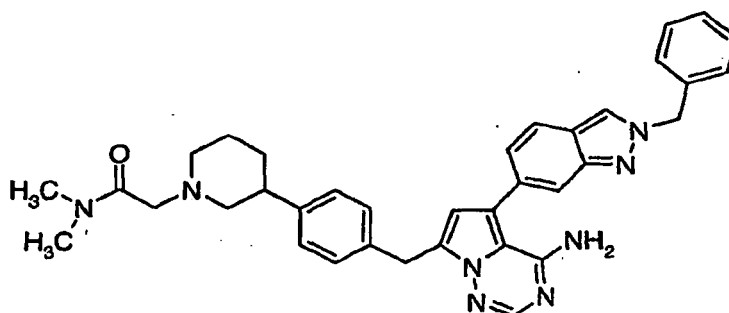


5

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 216 y usando [4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-(4-piperidin-3-il-fenil)-metanona como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,38-8,35 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,84 (dd, 2 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 5 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 7,16-7,05 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,17-3,10 (m, 2 H), 2,78-2,59 (m, 3 H), 1,84-1,59 (m, 4 H); CL-EM [M+H]⁺ = 514,4, TR = 2,37 min.

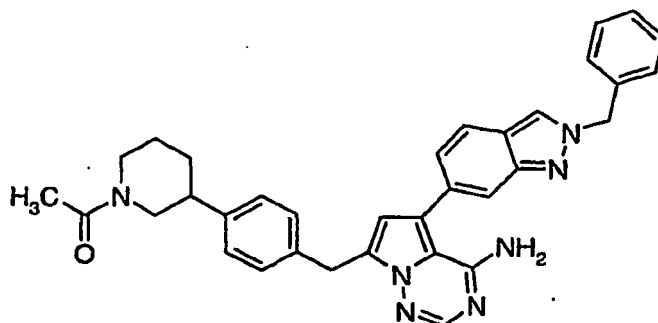
10

Ejemplo 223: Preparación de 2-(3-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida



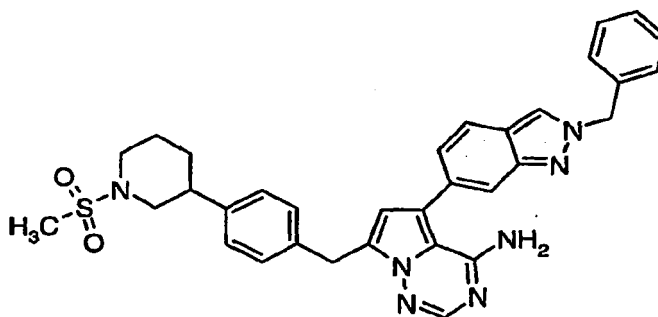
15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 208 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperidin-3-il-bencil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,38-8,35 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,84 (dd, 2 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 5 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 7,16-7,05 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,01 (d, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,51-2,42 (m, 1 H), 2,23-2,13 (m, 2 H), 1,81-1,71 (m, 4 H); CL-EM [M+H]⁺ = 599,3, TR = 2,48 min.

20 **Ejemplo 224: Preparación de 1-(3-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-il)-etanona**



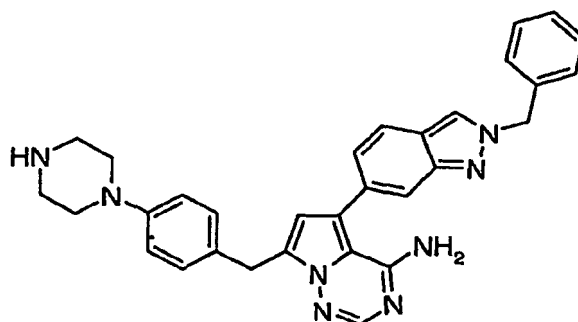
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 197 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(4-piperidin-3-yl-bencil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como material de partida. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,33-8,31 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 5 H), 7,24-7,02 (m, 5 H), 6,47 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,65-4,57 (m, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,99-3,95 (m, 1 H), 3,19-3,10 (m, 1 H), 2,76-2,59 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,87-1,85 (m, 2 H), 1,67-1,45 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 556,1, TR = 2,92 min.

Ejemplo 225: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-3-yl)-bencil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

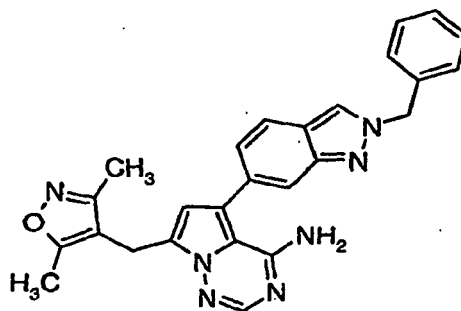


10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 203 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(4-piperidin-3-yl-bencil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como un material de partida. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,33-8,31 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 5 H), 7,24-7,02 (m, 5 H), 6,47 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,82-3,77 (m, 2 H), 2,86-2,76 (m, 5 H), 2,67-2,57 (m, 1 H), 1,93-1,86 (m, 2 H), 1,81-1,69 (m, 2 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 592,4, TR = 3,12 min.

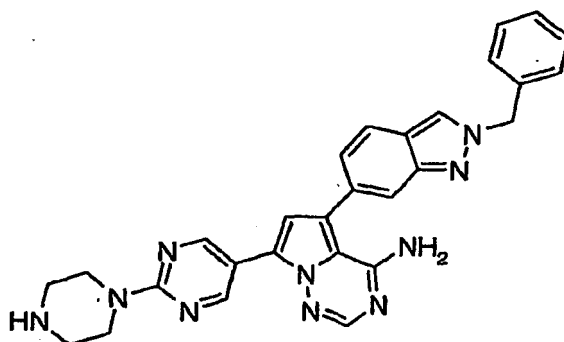
15 **Ejemplo 226: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(4-piperazin-1-yl-bencil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



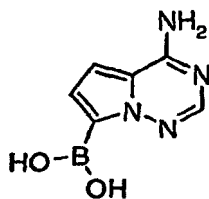
20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 216 y usando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(metoxi-metil-carbamoyl)-fenil]-piperazin-1-carboxílico como un material de partida. RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,33-8,31 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 6 H), 7,21-7,15 (m, 3 H), 6,94-6,88 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 3,12-3,06 (m, 4 H), 3,00-2,92 (m, 4 H); CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 515,2, TR = 2,37 min.

Ejemplo 227: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 196 y usando 3,5-dimetil-isoxazol-4-carbaldehído como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,38 (s, 1 H), 7,87-7,27 (m, 2 H), 7,65-7,60 (m, 1 H), 7,38-7,28 (m, 5 H), 7,22-7,16 (m, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H); CL-EM [M+H]⁺ = 450,4, TR = 2,67 min.

Ejemplo 228: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

10

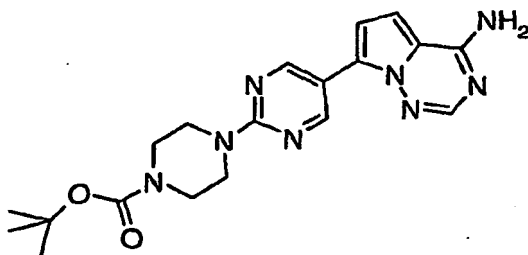
Etapa 1: Preparación de ácido pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamin-7-borónico

15

20

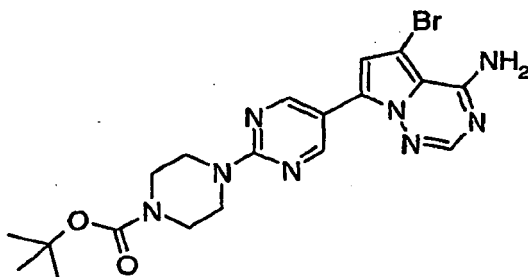
A una suspensión del Intermedio B (9,00 g, 42,25 mmol) en THF (100 ml) se le añadió cloruro de trimetilsililo (10,01 g, 92,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) (105 ml, 211,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borato de trimetilo (9,47 ml), 84,49 mmol) y la mezcla se agitó fría durante 1 h y se dejó calentar a ta. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado frío agitado durante 20 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con THF. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 20% en EtOAc, proporcionando un sólido de color pardo, que se suspendió en 5 ml de metanol y se filtró, dando un producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (3,6 g, 46%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 2 H), 8,07-7,88 (m, 3 H), 7,05 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H); CL-EM [M+H]⁺ = 179,1, TR = 1,04 min.

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



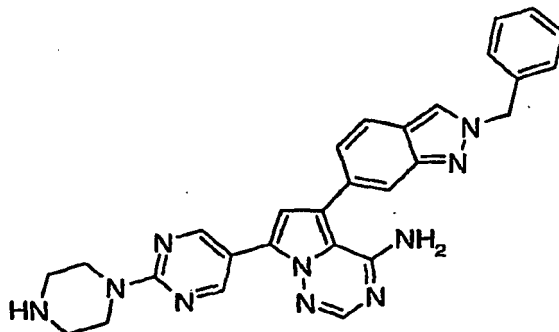
5 A una solución agitada del producto de la Etapa 1 (0,20 g, 1,12 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (0,50 g, 1,46 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,12 mmol) en DMF desgasificada (2,5 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso (2 M, 1,85 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 11 min en un reactor de microondas y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía Biotage® usando un gradiente de EtOAc del 50 al 100% en hexanos, proporcionando 0,093 g (21%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 6,97(dd, 2 H), 3,80-3,72 (m, 4 H), 3,44-3,37 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H); CL-EM [M+H]⁺ = 397,3, TR = 2,50 min.

10 Etapa 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



15 A una solución enfriada (-20 °C) del producto de la Etapa 1 (0,080 g, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución en THF de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,030 g, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h y después se calentó a ta. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 91 mg del producto deseado. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM [M+H]⁺ = 475,0, TR = 3,19 min.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título

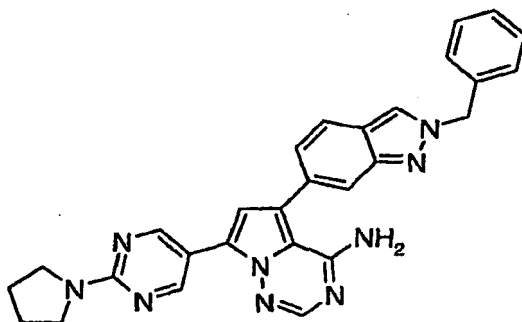


20 A una solución agitada del producto de la Etapa 3 (0,090 g, 0,19 mmol), el Intermedio C (0,100 g, 0,29 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020 g, 0,02 mmol) en DMF desgasificada (1,5 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso (2 M, 0,30 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 11 min en un reactor de microondas y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando una columna sobre gel de sílice de lecho corto y un

25

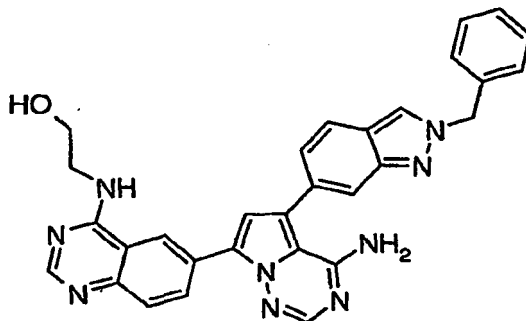
5 gradiente de EtOAc del 50 al 100% en hexanos, proporcionando 0,090 g de un sólido de color pardo. El sólido se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió TFA (0,30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa, dando 60 mg del producto deseado. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 9,01 (s, 2 H), 8,40-8,36 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 5 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,88-3,80 (m, 4 H), 2,92-2,84 (m, 4 H); CL-EM [M+H]⁺ = 503,2, TR = 2,27 min.

Ejemplo 229: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



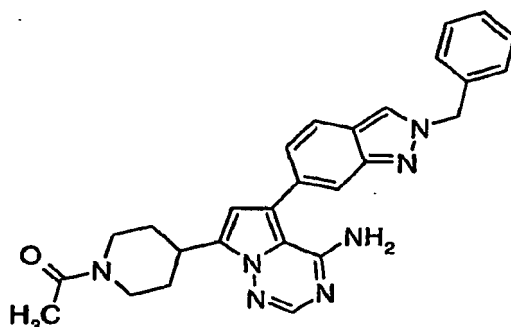
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 228 y usando 5-bromo-2-pirrolidin-1-il-pirimidina como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 9,01-8,98 (m, 2 H), 8,40-8,36 (m, 1 H), 7,90-7,82 (m, 2 H), 7,75-7,71 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 6 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,64-3,58 (m, 4 H), 2,09-1,98 (m, 4 H); CL-EM [M+H]⁺ = 488,2,2, TR = 2,86 min.

Ejemplo 230: Preparación de 2-{6-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-quinazolin-4-ilamino}-etanol



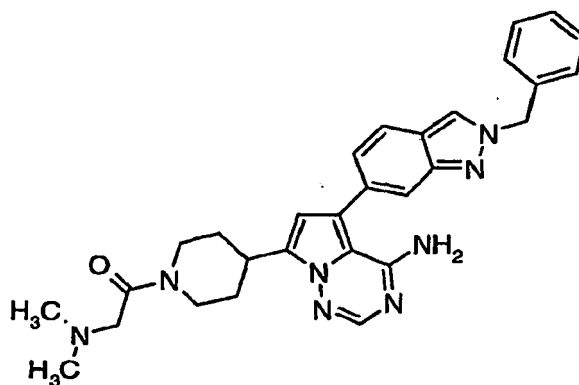
15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 228 y usando 2-(6-bromo-quinazolin-4-ilamino)-etanol como un material de partida. RMN ¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 8,76 (d, 1 H), 8,62 (dd, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,77-7,22 (m, 2 H), 7,38-7,28 (m, 6 H), 7,24 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 3,87-3,82 (m, 2 H), 3,80-3,82 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 528,3, TR = 2,66 min.

20 **Ejemplo 231: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina**



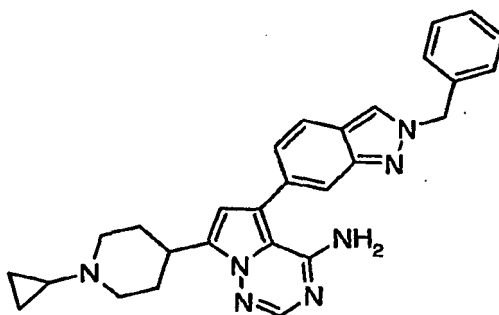
5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (150 mg, 0,33 mmol) en THF (1,88 ml) se le añadieron cloruro de acetilo (26 μ l, 0,36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (170 μ l, 0,98 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (25 ml) y H₂O (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de MeOH del 0 al 10% en EtOAc. El compuesto aislado se cristalizó en EtOAc/hexanos, proporcionando 64 mg (42%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,48 (d, 1 H) 3,89 (s, 1 H), 3,32-3,41 (m, 3 H), 3,19 (s, 1 H), 2,67 (d, 1 H), 1,98-2,07 (m, 3 H), 1,66 (d, 1 H), 1,51 (s, 1 H); EN-EM *m/z* 466,4 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,49.

Ejemplo 232: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-((dimetilamino)acetil)-piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



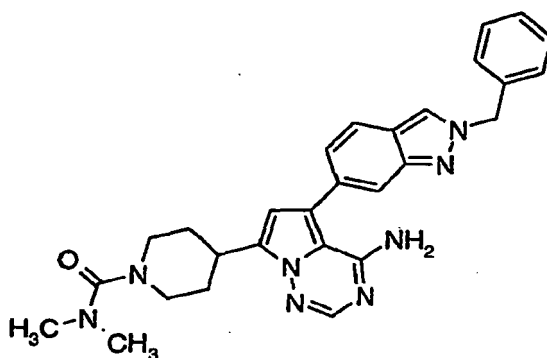
15 Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (150 mg, 0,33 mmol), *N,N*-dimetilglicina (40 mg, 0,39 mmol), EDCI (69 mg, 0,36 mmol), HOBt (48 mg, 0,36 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (227 μ l, 1,30 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 6 h. Se añadieron 0,5 equiv. más de *N,N*-dimetilglicina y la mezcla continuó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 40% en agua, proporcionando 39 mg (24%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 4,32 (dd, 1 H) 3,33-3,46 (m, 1 H), 3,01-3,20 (m, 4 H), 2,66-2,78 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H), 2,05 (d, 2 H), 1,44-1,75 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 509,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,12.

Ejemplo 233: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



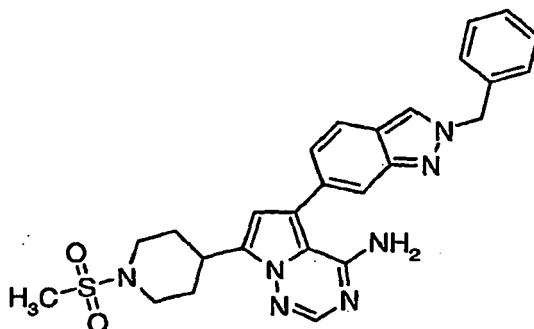
5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-yl-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (85 mg, 0,20 mmol) en MeOH (2,25 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares se le añadieron AcOH (114 μ l, 2,00 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (241 μ l, 1,20 mmol) y cianoborohidruro sódico (57 mg, 0,90 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. La mezcla se inactivó con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 47 mg (51%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,98-7,08 (m, 5 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,72 (s, 2 H), 1,99 (s, 2 H), 1,66 (s, 2 H), 1,27-1,38 (m, 2 H), 0,13 (s, 1 H), 0,11 (d, 1 H), -0,03-0,03 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 464,32 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,24.

Ejemplo 234: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida



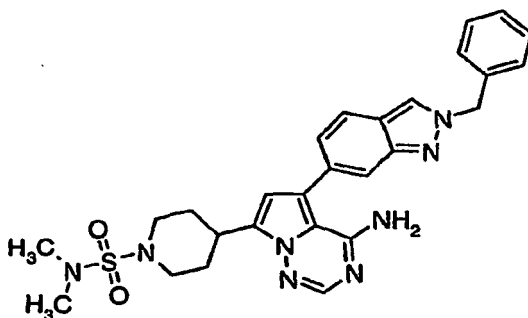
15
20 A una suspensión de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-yl-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadieron cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (18 μ l, 0,19 mmol) y trietilamina (73 μ l, 0,52 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 40 mg (46%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, 1 H), 7,87-7,97 (m, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,58-6,65 (m, 1 H), 5,65 (d, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 2,85 (s, 2 H), 2,74 (d, 6 H), 1,99 (s, 2 H), 1,66 (s, 2 H); EN-EM *m/z* 495,20 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,69.

25 **Ejemplo 235: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-yl]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



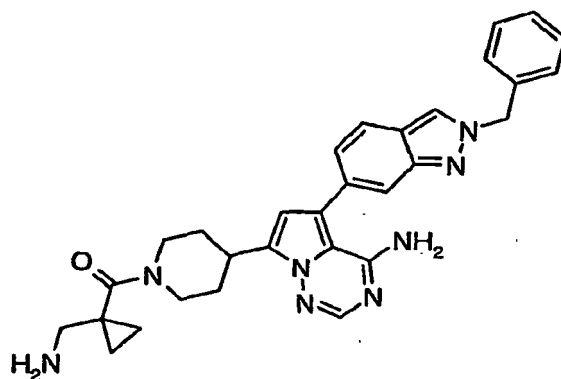
5 A una suspensión de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (15 μ l, 0,19 mmol) y trietilamina (73 μ l, 0,52 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 22 mg (25%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,66 (d, 2 H), 3,19-3,30 (m, 1 H), 2,85-2,95 (m, 5 H), 2,11 (d, 2 H), 1,69-1,80 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 502,31 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,73.

10 **Ejemplo 236: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida**



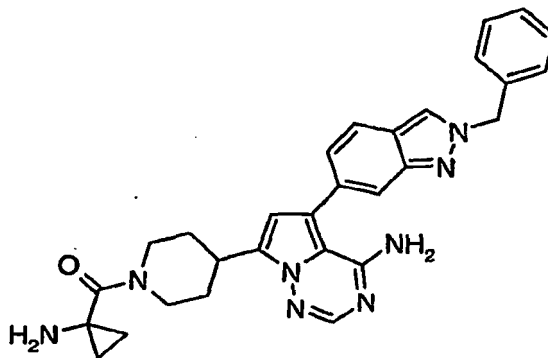
15 A una suspensión de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,17 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadieron cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (27 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (73 μ l, 0,52 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. Se añadió más cantidad de cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (27 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (73 μ l, 0,52 mmol) y la reacción continuó en agitación a ta durante 6 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El sólido resultante se trituró con Et₂O y se recogió por filtración al vacío, proporcionando 92 mg (99%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,28-7,37 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,67 (d, 2 H), 3,22-3,33 (m, 1 H), 3,01 (t, 2 H), 2,77 (s, 6 H), 2,07 (d, 2 H), 1,62-1,77 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 531,26 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,75.

Ejemplo 237: Preparación de -7-(1-([1-(aminometil)ciclopropil]carbonil)piperidin-4-il)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



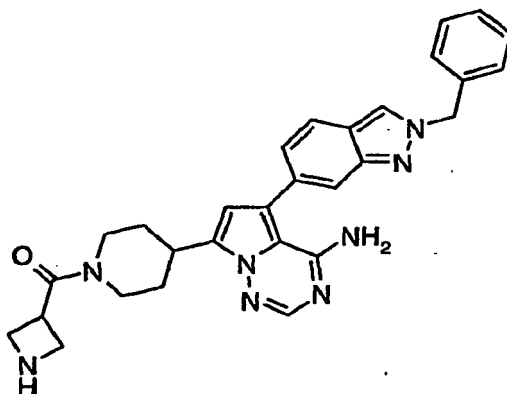
Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][7,2,4]triazin-4-amina (120 mg, 0,28 mmol), ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico (73 mg, 0,34 mmol), EDCI (60 mg, 0,31 mmol), HOBt (42 mg, 0,31 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (148 μ l, 0,85 mmol) en DMF (1,8 ml) se agitó a ta durante 64 h. Se añadió más cantidad de ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico (37 mg), EDCI (30 mg), HOBt (21 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (74 μ l) y la mezcla continuó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró. A una solución del residuo en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (500 μ l). La mezcla se agitó a ta durante 64 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 3:1 de CHCl_3 /isopropanol (15 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad, proporcionando 40 mg (27%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,23-7,34 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,37 (d, 2 H), 3,35-3,45 (m, 1 H), 2,84-3,03 (s a, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,04 (d, 2 H), 1,48-1,72 (m, 2 H), 0,62-0,78 (m, 4 H); EN-EM *m/z* 521,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,06.

Ejemplo 238: Preparación de 7-((1-((1-aminociclopropil)carbonil)piperidin-4-il)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



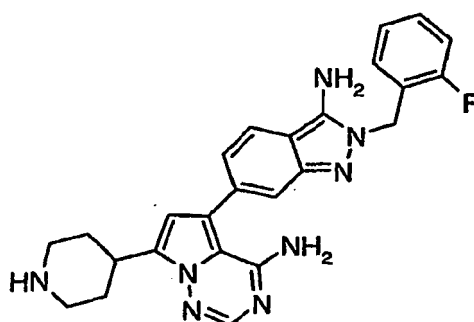
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 237 y sustituyendo ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico por ácido 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxílico, se aislaron 11 mg (7%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,24-7,38 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,43 (d, 2 H), 3,35-3,47 (m, 1 H), 2,74-3,13 (s a, 3 H), 2,29 (s, 2 H), 2,03 (d, 2 H), 1,53-1,71 (m, 1 H), 0,78-0,90 (m, 2 H), 0,57-0,69 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 507,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,14.

Ejemplo 239: Preparación de 7-[[1-(azetidín-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



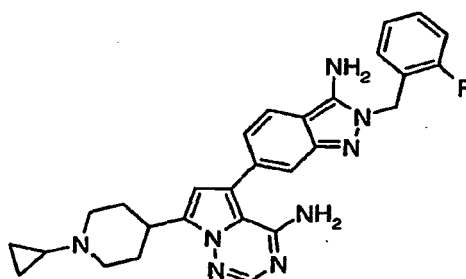
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 237 y sustituyendo ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico por ácido 1-(tertbutoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico, se aislaron 38 mg (27%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,49 (d, 1 H), 3,03-3,92 (m, 9 H), 2,68-2,81 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,43-1,65 (m, 1 H); EN-EM *m/z* 507,40[M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,00.

Ejemplo 240: Preparación de 5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Usando el procedimiento descrito en las etapas 1-5 de la preparación del Ejemplo 1 y sustituyendo el Intermedio C por 2-(2-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-amina, se preparó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,28-7,38 (m, 1 H), 7,17-7,27 (m, 1 H), 7,06-7,16 (m, 2 H), 6,83-6,90 (m, 1 H), 6,73-6,89 (m, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,42 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 3,13-3,25 (m, 1 H), 2,97-3,07 (m, 2 H), 2,56-2,70 (m, 2 H), 1,87-1,98 (m, 2 H), 1,48-1,64 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 457,18 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,37.

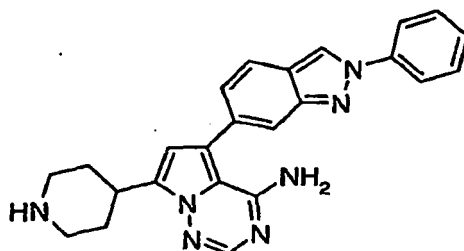
Ejemplo 241: Preparación de 5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución de 5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75 mg, 0,16 mmol) en MeOH (1,5 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares se le añadieron AcOH (94 μl, 2,00 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (1,14 ml, 0,99 mmol) y cianoborohidruro sódico (46 mg, 0,74 mmol). La

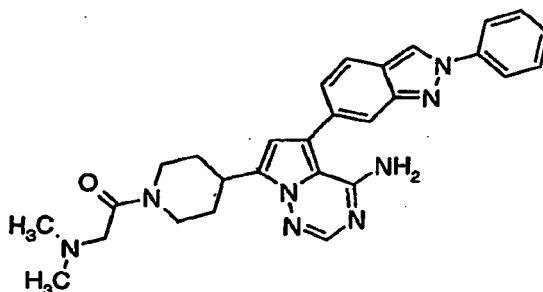
reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. La mezcla se inactivó con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 13 mg (15%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (s, 1 H), 7,42-7,51 (m, 1 H), 7,00-7,10 (m, 1 H), 6,88-6,98 (m, 1 H), 6,81- 6,87 (m, 2 H), 6,55-6,61 (m, 1 H), 6,46 (dd, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 6,13 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 2,75-2,85 (m, 3 H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 1,66 (d, 2 H), 1,27-1,38 (m, 3 H), 0,06-0,15 (m, 2 H), -0,02-0,06 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 497,31 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 0,27.

Ejemplo 242: Preparación de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

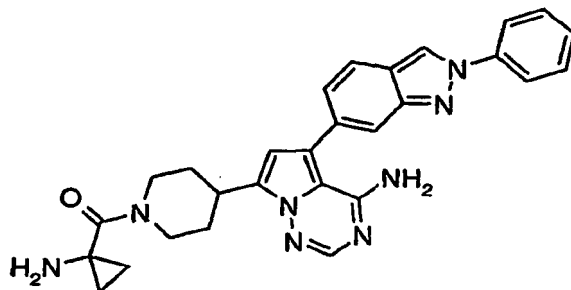


Usando el procedimiento descrito en las Etapas 1-5 del Ejemplo 1 y sustituyendo el Intermedio C por 2-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, se preparó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,11 (d, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 7,40-7,49 (m, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,11-3,27 (m, 1 H), 2,96-3,06 (m, 2 H), 2,56-2,68 (m, 2 H), 1,88-1,99 (m, 2 H), 1,49-1,65 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 410,44 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,96.

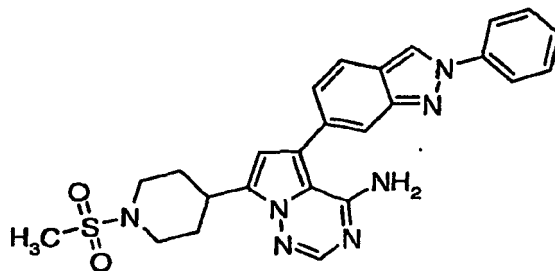
Ejemplo 243: Preparación de 7-{1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-4-il}-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



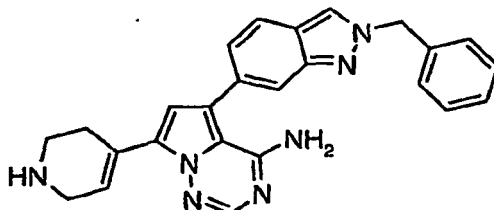
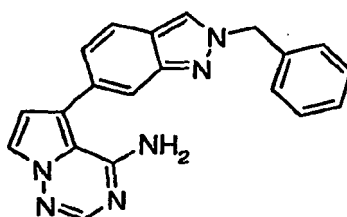
Una mezcla de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,20 mmol), *N,N*-dimetilglicina (22 mg, 0,22 mmol), EDCI (41 mg, 0,22 mmol), HOBt (29 mg, 0,22 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (102 μl, 0,59 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 17 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 22 mg (23%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,11 (d, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 3,36-3,51 (m, 1 H), 3,08-3,24 (m, 2 H), 3,01-3,06 (m, 1 H), 2,63-2,80 (m, 1 H), 2,18 (s, 6 H), 1,99-2,12 (s, 2 H), 1,44-1,77 (m, 1 H); EN-EM *m/z* 495,18 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,13.

Ejemplo 244: Preparación de 7-{1-[(1-aminociclopropil)carbonil]piperidin-4-il}-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

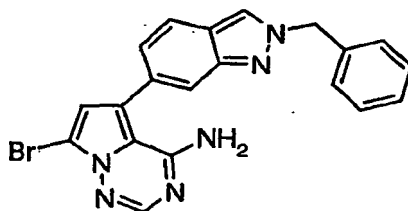
Una mezcla de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (120 mg, 0,29 mmol), ácido 1-(Boc-amino)-ciclopropil-1-carboxílico (65 mg, 0,32 mmol), EDCI (62 mg, 0,32 mmol), HOBT (44 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (115 μ l, 0,85 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró. A una solución del residuo en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (500 μ l). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 3:1 de CHCl₃/isopropanol (15 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 11 mg (8%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,54-7,64 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,36-3,51 (m, 1 H), 3,01-3,06 (m, 2 H), 2,21-2,37 (m, 2 H), 1,98-2,09 (m, 2 H), 1,51-1,72 (m, 2 H), 0,77-0,88 (m, 2 H), 0,59-0,74 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 493-36 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,07.

Ejemplo 245: Preparación de 7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

A una suspensión de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (17 μ l, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (68 μ l, 0,39 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 28 mg (29%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,41-7,48 (m, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,63-3,73 (m, 2 H), 3,21-3,32 (m, 1 H), 2,86-2,98 (m, 5 H), 2,10-2,21 (m, 2 H), 1,69-1,86 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 488,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,72.

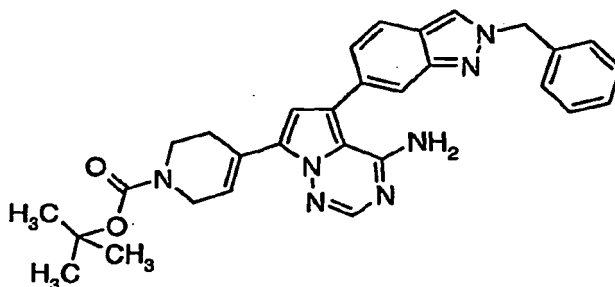
Ejemplo 246: 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapa 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

- 5 A una mezcla agitada desgasificada de 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (500 mg, 2,35 mmol), el Intermedio C (1,18 g, 3,52 mmol), Na₂CO₃ (746 mg, 7,04 mmol) y H₂O (3,5 ml) en DMF (18 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (271 mg, 0,24 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando 3:1 de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 600 mg (75%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 341,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,91.
- 10

Etapa 2: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

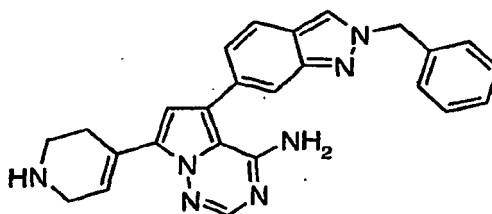
- 15 A una solución enfriada (-20 °C) de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (600 mg, 1,76 mmol) en THF (18 ml) se le añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (252 mg, 0,88 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h. Se añadió Na₂SO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se calentó a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con K₂CO₃ acuoso al 5% (2 x 20 ml) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, proporcionando 660 mg (89%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 419,12 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,00.
- 20

Etapa 3: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de terc-butilo

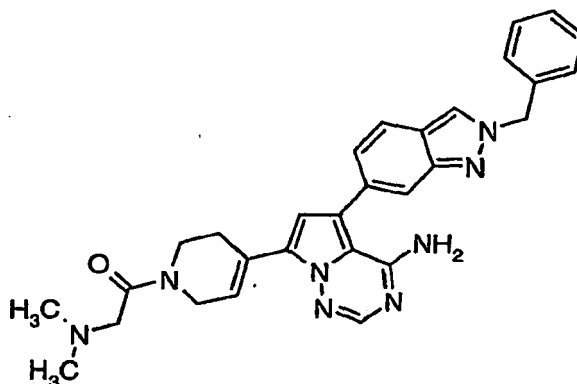


5 A una suspensión agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (660 mg, 1,57 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (véase Eastwood, P. R. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3705 para su preparación) (730 mg, 2,36 mmol), y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano, (115 mg, 0,16 mmol) en DME desgasificado (12 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 2,4 ml). La reacción se calentó (75 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 564 mg (69%) del producto deseado, que era puro aproximadamente al 50%. EN-EM m/z 522,12 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,20.

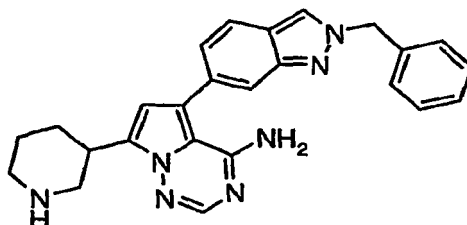
Etapa 4: Preparación del compuesto del título



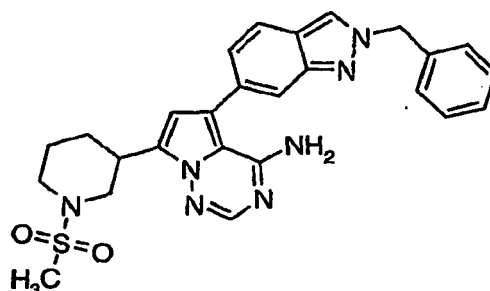
15 A una solución de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de terc-butilo (564 mg, 1,08 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 41 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 3:1 de CHCl₃/isopropanol (25 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad, proporcionando 510 mg (96%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54-8,58 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,01-7,06 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,40-3,48 (m, 2 H), 2,92 (t, 1 H), 2,42-2,49 (m, 2 H); EN-EM m/z 422,06 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,03 min.

Ejemplo 247: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[(dimetilamino)acetil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), *N,N*-dimetilglicina (27 mg, 0,26 mmol), EDCI (50 mg, 0,26 mmol), HOBT (35 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (124 μ l, 0,71 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 24 mg (20%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,03-7,10 (m, 1 H), 6,80-6,84 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,25 (d, 2 H), 3,69 (dt, 2 H), 3,13 (d, 2 H), 2,63-2,70 (m, 1 H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,17(m, 6 H); EN-EM *m/z* 507,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 1,36.

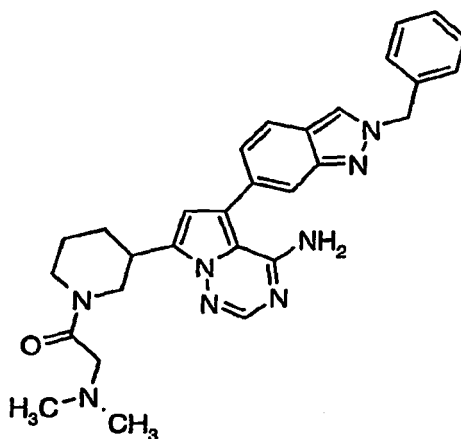
Ejemplo 248: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

15 Se purificó clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina en bruto (120 mg, 0,26 mmol) a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 29 mg (26%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1 H), 7,79-7,86 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,30-7,38 (m, 5 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,41-3,57 (m, 2 H), 3,09-3,19 (m, 1 H), 2,68-2,80 (m, 2 H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,70-1,92 (m, 3 H); EN-EM *m/z* 424,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,12.

Ejemplo 249: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

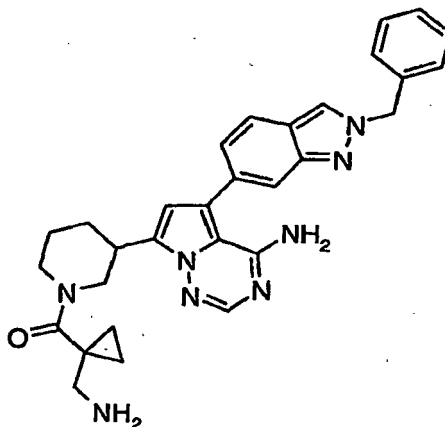
A una solución de clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (19 μ l, 0,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (114 μ l, 0,65 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 20% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 25 mg (23%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,82-3,88 (m, 1 H), 3,55 (d, 1 H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,74-2,85 (m, 2 H), 2,03-2,13 (m, 1 H), 1,78-1,89 (m, 1 H), 1,57-1,77 (m, 2 H); EN-EM m/z 502,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,04.

10 **Ejemplo 250: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), *N,N*-dimetilglicina (29 mg, 0,28 mmol), EDCI (50 mg, 0,26 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (123 μ l, 0,71 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 24 mg (20%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,26-7,41 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,13 (dd, 1 H), 2,61-3,68 (m, 5 H), 2,22 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,68-1,94 (m, 1 H), 1,39-1,65 (m, 1 H); EN-EM m/z 509,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,54.

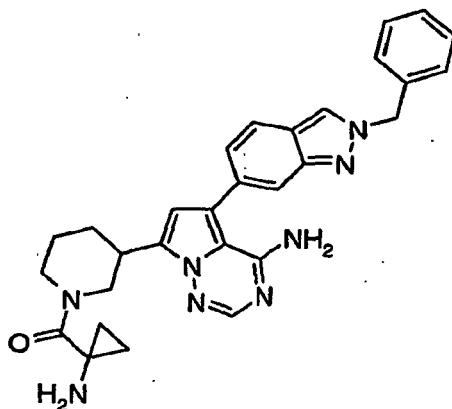
20 **Ejemplo 251: Preparación de 7-(1-[(1-(aminometil)ciclopropil]carbonil]piperidin-3-il)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



25 Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico (61 mg, 0,28 mmol), EDCI (50 mg, 0,26 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (123 μ l, 0,71 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 17 h. Se añadió más cantidad de ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico (30 mg), EDCI (25 mg), HOBt (18 mg) y *N,N*-

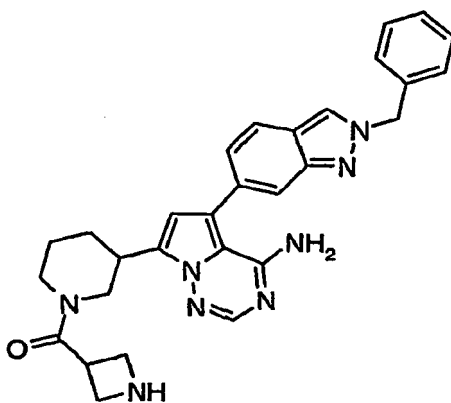
5 diisopropiletilamina (62 μ l) y la mezcla continuó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró. A una solución del residuo en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (500 μ l). La mezcla se agitó a ta durante 64 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 3:1 de CHCl_3 /isopropanol (15 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad, proporcionando 9 mg (8%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1 H), 7,78-7,88 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,29-7,37 (m, 5 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,69-4,82 (m, 1 H), 4,44 (s a, 1 H), 3,37-3,51 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,94 (s a, 2 H), 2,75 (d, 1 H), 2,21 (d, 1 H), 1,83-2,03 (m, 2 H), 1,60-1,75 (m, 1 H), 0,72-1,06 (m, 4H); EN-EM m/z 521,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,30.

Ejemplo 252: Preparación de 7-{1-[(1-aminociclopropil)carbonil]piperidin-3-il}-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

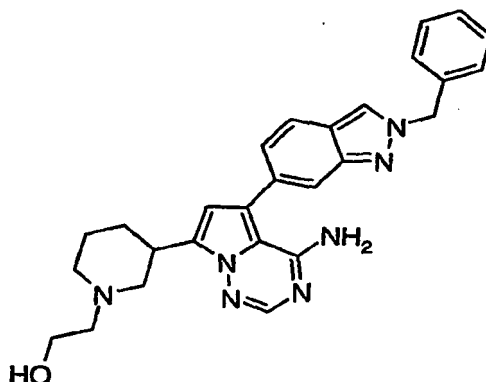


15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 251 y sustituyendo ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico por ácido 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxílico, se aislaron 24 mg (20%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,62 (s a, 1 H), 4,34 (d, 1 H), 2,84-3,05 (m, 1 H), 2,01-2,21 (m, 1 H), 1,70-1,94 (m, 1 H), 1,43-1,64 (m, 1 H), 1,19-1,31 (m, 1 H), 0,53-0,92 (m, 4H); EN-EM m/z 507,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,29.

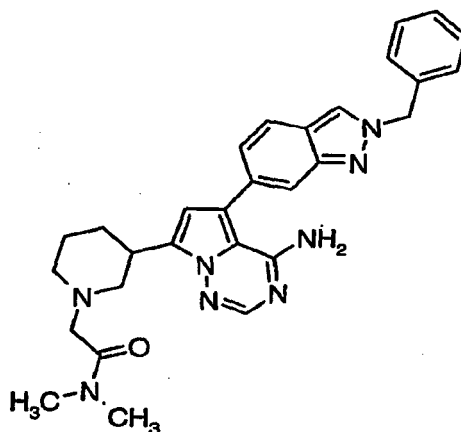
20 **Ejemplo 253: Preparación de 7-[1-(azetidín-3-ilcarbonil)piperidin-3-il]-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



25 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 251 y sustituyendo ácido 1-(Boc-aminometil)-ciclopropil-1-carboxílico por ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico, se aislaron 18 mg (15%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,85-7,95 (m, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,19-4,66 (m, 1 H), 2,93-3,96 (m, 8 H), 2,60-2,79 (m, 1 H), 1,98-2,19 (m, 1 H), 1,61-1,96 (m, 2 H), 1,33-1,61 (m, 1 H); EN-EM m/z 507,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,27.

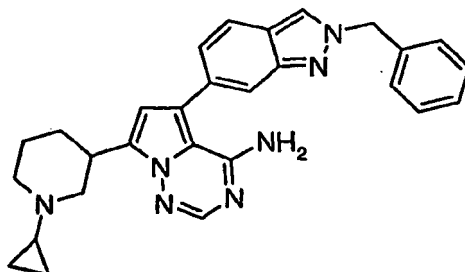
Ejemplo 254: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}etanol

5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,22 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadieron (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (51 μ l, 0,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (114 μ l, 0,65 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 17 h y después se enfrió a ta. Se añadió más cantidad de (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (51 μ l) y *N,N*-diisopropiletilamina (114 μ l) y la mezcla continuó en agitación a 60 °C durante 64 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 20% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró. Una solución del residuo en HCl al 1% en 95:5 de EtOH/H₂O (4 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se basificó (pH 9) con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se evaporó para retirar los volátiles. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El compuesto se cristalizó en EtOAc/hexanos, proporcionando 24 mg (23%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 3,50 (d, 2 H), 3,37 (s, 1 H), 3,09 (s, 1 H), 2,86 (s, 1 H), 2,41 (s, 2 H), 1,89-2,05 (m, 2 H), 1,43-1,77 (m, 4H); EN-EM *m/z* 468,26 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,19.

Ejemplo 255: Preparación de 2-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}-*N,N*-dimetilacetamida

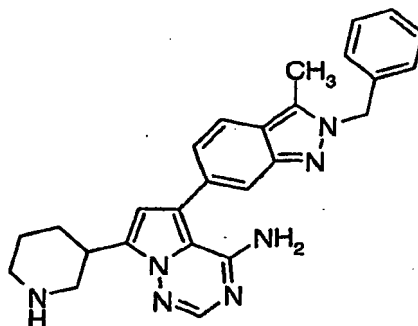
20 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (32 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (123 μ l, 0,71 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando 9:1 de CH₂Cl₂, proporcionando 23 mg (19%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57 (s, z H), 7,25-7,45 (m, 5 H), 7,09-7,19 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,34-3,52 (m, 2 H), 2,97-3,16 (m, 6H), 2,72-2,91 (m, 4 H), 2,09-2,43 (m, 2 H), 1,85-2,06 (m, 1 H), 1,44-1,89 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 509,30 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,42.

Ejemplo 256: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



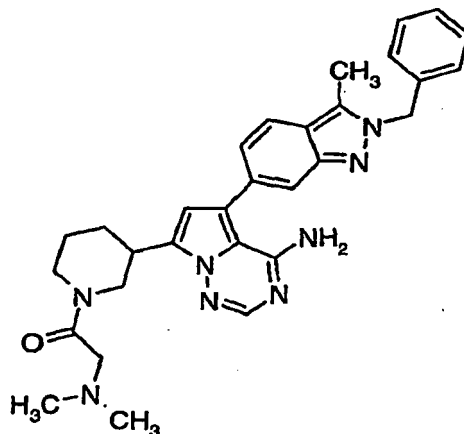
5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (85 mg, 0,20 mmol) en MeOH (2,3 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares se le añadieron AcOH (114 μ l, 2,00 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (241 μ l, 1,20 mmol) y cianoborohidruro sódico (57 mg, 0,90 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 37 mg (40%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,98-7,08 (m, 5 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 2,88 (d, 1 H), 2,60 (d, 1 H), 2,01 (t, 1 H), 1,93 (t, 1 H), 1,62-1,71 (m, 1 H), 1,12-1,41 (m, 4 H), -0,04-0,16 (m, 4 H); EN-EM m/z 463,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 1,48.

15 **Ejemplo 257: Preparación de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

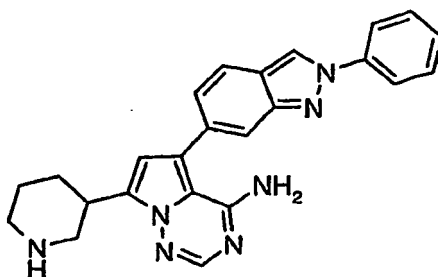


20 Usando los procedimientos descritos en las Etapas 1-6 del Intermedio SS y sustituyendo el Intermedio C por 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ol-2-bencil-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1:1), se preparó clorhidrato de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. La sal se disolvió en 3:1 de CHCl_3 /isopropanol (25 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,24-7,38 (m, 3 H), 7,21 (d, 2 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,14-3,30 (m, 3 H), 2,93 (d, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,50-2,59 (m, 1 H), 2,01-2,11 (m, 1 H), 1,43-1,70 (m, 3 H); EN-EM m/z 438,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,10.

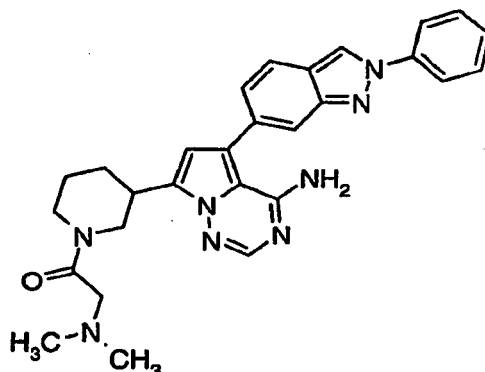
25

Ejemplo 258: Preparación de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

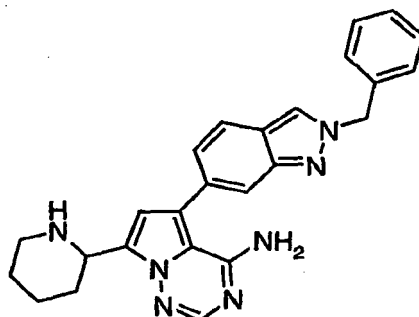
Una mezcla de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,23 mmol), *N,N*-dimetilglicina (28 mg, 0,27 mmol), EDCI (48 mg, 0,25 mmol), HOBt (34 mg, 0,25 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (119 μ l, 0,69 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 19 mg (16%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,25-7,38 (m, 3 H), 7,21 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 6,63-6,68 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,96-4,95 (m, 2 H), 2,83-3,34 (m, 5 H), 2,57-2,77 (m, 4 H), 2,06-2,23 (m, 6 H), 1,69-1,92 (m, 2 H), 1,39-1,64 (m, 1 H); EN-EM m/z 523,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,20.

Ejemplo 259: Preparación de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

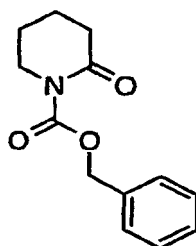
Usando los procedimientos descritos en las Etapas 1-6 del Intermedio SS y sustituyendo el Intermedio C por 2-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, se preparó clorhidrato de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. La sal se disolvió en 3:1 de CHCl_3 /isopropanol (25 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (s, 1 H), 8,12 (d, 2 H), 7,80-8,02 (m, 2 H), 7,71 (s, 1H), 7,54-7,79 (m, 2 H), 7,39-7,54 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 3,19-3,48 (m, 3 H), 2,93-3,05 (m, 1 H), 2,48-2,73 (m, 2 H), 2,01-2,17 (m, 1 H), 1,46-1,82 (m, 2 H); EN-EM m/z 410,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,05.

Ejemplo 260: Preparación de 7-{1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-il}-5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

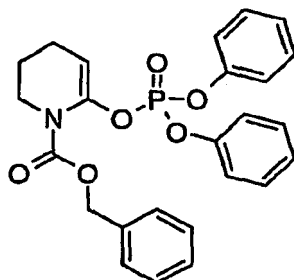
Una mezcla de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (120 mg, 0,27 mmol), *N,N*-dimetilglicina (31 mg, 0,30 mmol), EDCI (62 mg, 0,32 mmol), HOBT (44 mg, 0,32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (187 μ l, 1,08 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 19 mg (16%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,94 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 7,39-7,48 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,67-6,73 (m, 1 H), 3,98-4,57 (m, 2 H), 2,84-3,38 (m, 5 H), 2,58-2,81 (m, 1 H), 2,08-2,29 (m, 6 H), 1,68-1,91 (m, 2 H), 1,39-1,66 (m, 1H); EN-EM m/z 495,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,27.

Ejemplo 261: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

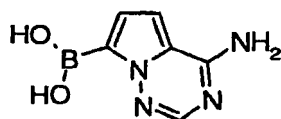
15 Etapa 1: Preparación de 2-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo



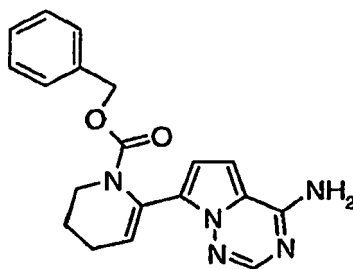
Se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos; 12,11 ml, 30,26 mmol) a una solución enfriada (-78 $^{\circ}\text{C}$) de piperidin-2-ona (2,50 g, 25,22 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -78 $^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h. Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (7,20 ml, 50,44 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -78 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y después se dejó calentar a ta. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad, proporcionando 4,13 g (70%) del producto deseado. EN-EM m/z 233,91 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,76.

Etapa 2: Preparación de 6-[(difenoxifosforil)oxi]-3,4-dihidropiridin-1 (2 H)-carboxilato de bencilo

Se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos; 2,23 ml, 5,57 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de diisopropilamina (781 μ l, 5,57 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, esta mezcla se añadió gota a gota a una solución enfriada (-78 °C) de 2-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 4,29 mmol) y 1,2-bis(dimetilamino)etano (809 μ l, 5,36 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. A la reacción se le añadió gota a gota una solución de clorofosfato de difenilo (1,07 ml, 5,14 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a ta. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 1,61 g (81%) del producto deseado. EN-EM m/z 488,16 [M+Na]⁺, TR de HPLC (min) 3,69.

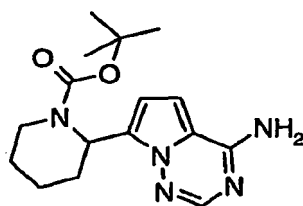
Etapa 3: Preparación de ácido (4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)borónico

A una suspensión agitada del Intermedio B (1,00 g, 4,69 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (1,31 ml, 10,33 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 90 min y se añadió gota a gota cloruro de 2-propilmagnesio (2 M en THF; 10,56 ml, 21,12 mmol). La suspensión se convirtió inmediatamente en una solución. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se puso en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de borato de trimetilo (1,05 ml, 9,39 mmol) en THF (5 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de metanol del 0 al 20% en acetato de etilo, proporcionando 462 mg (55%) del producto deseado. EN-EM m/z 179,14 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,02.

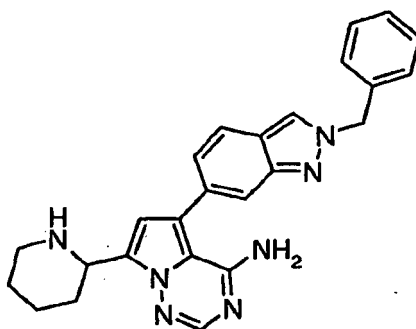
Etapa 4: Preparación de 6-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de bencilo

Usando el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1 y sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de *tert*-butilo por 6-(difenoxifosforil)oxi]-3,4-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de bencilo y empleando ácido 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)borónico, el compuesto deseado se obtuvo a partir de la reacción de acoplamiento. EN-EM m/z 350,45 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,46.

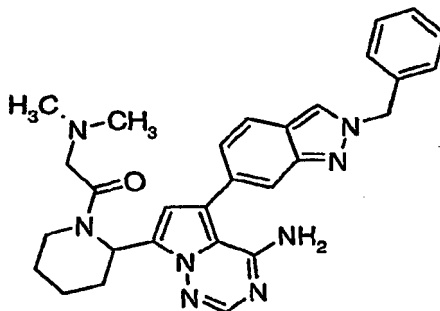
30

Etapa 5: Preparación de 2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 A un matraz seco purgado con N₂ se le añadió óxido de platino (IV) (32 mg, 0,14 mmol) seguido de 6-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de bencilo (480 mg, 1,37 mmol) en forma de una solución en ácido acético (15 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 6 h. Se añadió más cantidad de óxido de platino (IV) (32 mg) y la mezcla continuó en agitación en una atmósfera de H₂ durante 16 h más. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. Eluyente con ácido acético. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en THF (6 ml) se le añadieron NaOH acuoso 2 N (6,9 ml, 13,7 mmol) y carbonato de di-terc-butilo (314 mg, 1,44 mmol). El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, proporcionando 440 mg (100%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 318,08 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,45.

Etapa 6: Preparación del compuesto del título

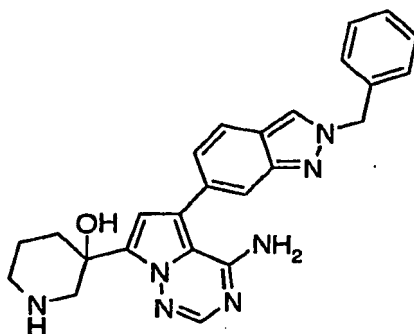
- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en las Etapas 3-5 (bromación, acoplamiento, desprotección) del Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título usando 2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y el Intermedio C. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,27-7,41 (m, 5 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,27 (dd, 1 H), 3,08-3,18 (m, 1 H), 2,79-2,90 (m, 1 H), 1,51-2,14 (m, 6 H); EN-EM *m/z* 424,42 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,14.
- 20 **Ejemplo 262: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



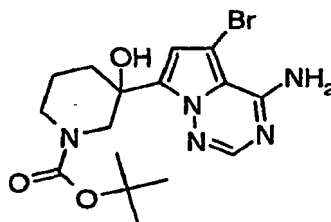
- 25 Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-2-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,22 mmol), *N,N*-dimetilglicina (27 mg, 0,26 mmol), EDCI (46 mg, 0,24 mmol), HOBt (32 mg, 0,24 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (114 μl, 0,65 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó

5 por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 11 mg (10%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,55-7,68 (m, 1 H), 7,25-7,42 (m, 5 H), 7,16 (s, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,59-4,46 (m, 2 H), 2,99-3,26 (m, 1 H), 2,63-2,85 (m, 1 H), 2,25-2,42 (m, 1 H), 1,97 (s, 6 H), 1,54-1,82 (m, 3 H), 1,29-1,53 (m, 1 H), 1,22 (s, 2 H); EN-EM m/z 509,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,16.

Ejemplo 263: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-3-ol

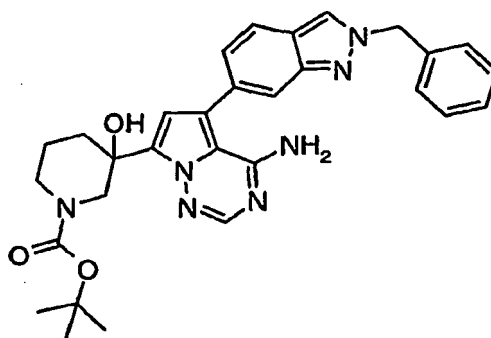


10 Etapa 1: Preparación de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



15 A una solución enfriada ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) de 3-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,00 mmol) en THF (16 ml) se le añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (429 mg, 1,50 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se agitó a ta durante 64 h. Se añadió Na_2SO_3 acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se calentó a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La mezcla en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 892 mg (72%) del producto deseado. EN-EM m/z 412,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,62.

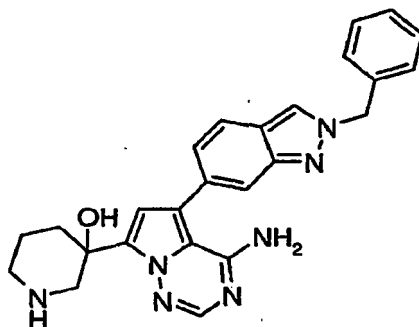
20 Etapa 2: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla agitada y desgasificada de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-

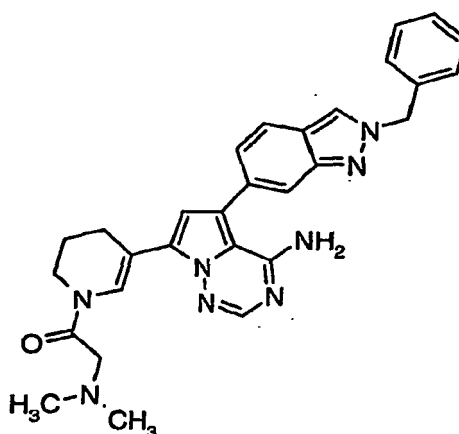
5 carboxilato de terc-butilo (292 mg, 0,71 mmol), el Intermedio C (355 mg, 1,06 mmol), Na₂CO₃ (225 mg, 2,13 mmol) y H₂O (1 ml) en DMF (6 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (82 mg, 0,071 mmol). La reacción se calentó (110 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 270 mg (71%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. EN-EM *m/z* 540,30 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,91.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

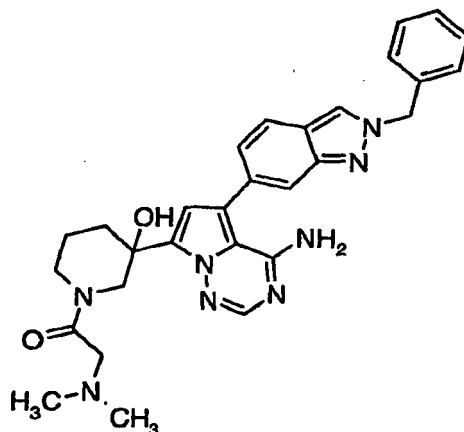


10 A una solución de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,500 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,25 ml). La mezcla se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 3:1 de CHCl₃/isopropanol (25 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad, proporcionando 211 mg (96%) del producto deseado, que era puro aproximadamente al 50%. EN-EM *m/z* 440,19 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,97. Se purificaron 50 mg de material por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 40% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 28 mg del producto puro deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1,36 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1H), 5,64 (s, 2 H), 5,19 (s, 1H), 2,77-2,93 (m, 2 H), 2,43-2,54 (m, 3 H), 2,12 (s, 1 H), 1,68-1,88 (m, 2 H), 1,33-1,46 (m, 1 H); EN-EM *m/z* 439,92 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,06.

Ejemplo 264: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[(dimetilamino)acetil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

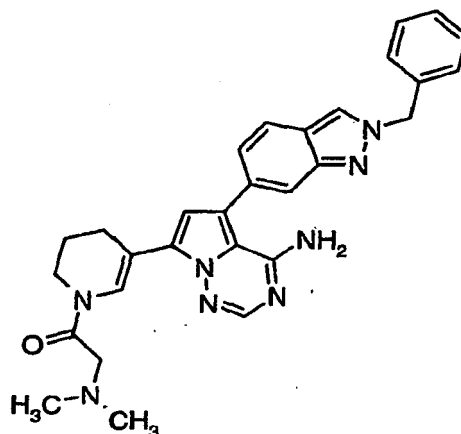


25 Etapa 1: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-3-ol



5 Una mezcla de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]piperidin-3-ol (154 mg, 0,35 mmol), *N,N*-dimetilglicina (43 mg, 0,42 mmol), EDCI (74 mg, 0,39 mmol), HOBT (52 mg, 0,39 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (183 μ l, 1,05 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a ta durante 80 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 61 mg (33%) del producto deseado. EN-EM m/z 525,52 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,04.

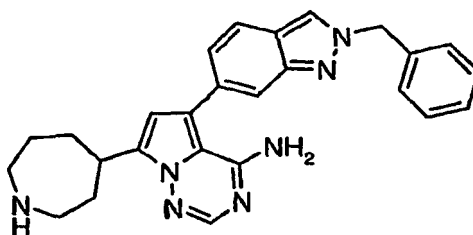
Etapa 2: Preparación del compuesto del título



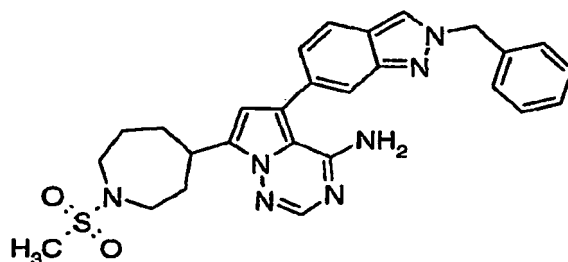
10 A una mezcla enfriada (0 °C) de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-3-ol (58 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (58 μ l, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (31 μ l, 0,22 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se enfrió (0 °C) y se añadió más cantidad de *N,N*-diisopropiletilamina (58 μ l) y anhídrido trifluoroacético (31 μ l). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió agua (5 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. A una solución del residuo en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH (66 mg, 1,66 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material se cristalizó en EtOAc/hexanos, proporcionando 41 mg (73%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66-8,70 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,94-7,98 (m, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,27-7,36 (m, 5 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,76-6,80 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,56-3,79 (m, 2 H), 3,22-3,28 (m, 2 H), 2,48-2,59 (m, 2 H), 2,17-2,25 (m, 6 H), 1,85-1,94 (m, 2 H); EN-EM m/z 507,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,31.

15

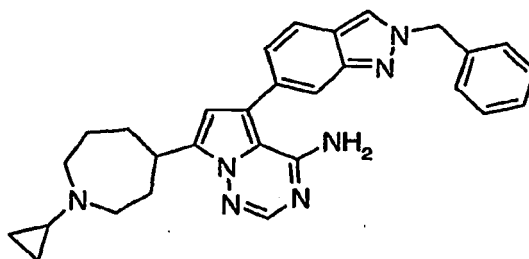
20

Ejemplo 265: Preparación de 7-azepan-4-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Se purificó clorhidrato de 7-azepan-4-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,11 mmol) a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 40% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 11 mg (24%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,35 (s, 1 H), 7,75-7,82 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,29-7,37 (m, 5 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,64 (m, 2 H), 3,47-3,56 (m, 1 H), 2,93-3,18 (m, 4 H), 2,15-2,27 (m, 2 H), 1,77-2,03 (m, 4 H); EN-EM m/z 438,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,12.

Ejemplo 266: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(metilsulfonil)azepan-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

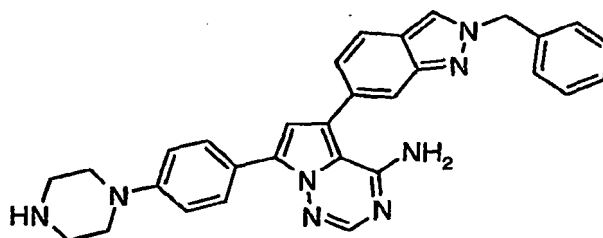
A una solución de 7-azepan-4-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (17 μl , 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (136 μl , 0,78 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 40% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 21 mg (21%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,19-3,56 (m, 4 H), 2,90 (s, 3 H), 1,66-2,20 (m, 7 H); EN-EM m/z 516,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,07.

Ejemplo 267: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-ciclopropilazepan-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

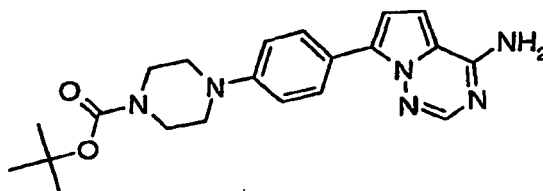
A una solución de 7-azepan-4-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,20 mmol) en MeOH (2 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares se le añadieron AcOH (112 μl , 2,00 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (236 μl , 1,18 mmol) y cianoborohidruro sódico (55 mg, 0,88 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 40% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el

filtrado se concentró, proporcionando 47 mg (50%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,97-7,07 (m, 5 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,04-3,15 (m, 1 H), 2,56-2,64 (m, 1 H), 2,44-2,53 (m, 2 H), 1,27-1,77 (m, 6 H), 0,07-0,14 (m, 2 H), -0,03-0,05 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 478,33 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,10.

5 **Ejemplo 268: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-piperazin-1-ilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

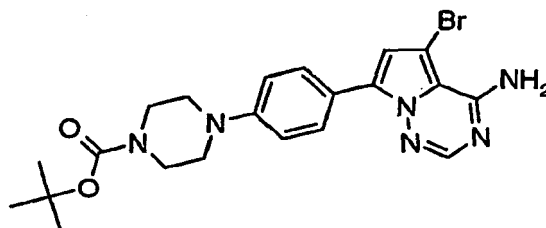


Etapas 1: Preparación de 4-[4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



10 A una suspensión agitada de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (801 mg, 3,76 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahydro-1 (2 H)-pirazinacarboxilato de terc-butilo (2,19 g, 5,64 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano (275 mg, 0,38 mmol) en DME desgasificado (25 ml) se le añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 5,6 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® usando acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, proporcionando 1,22 g (74%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94-7,88 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,65 (s a, 2 H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,94 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 3,51-3,42 (m, 4 H), 3,19-3,11 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 395,1 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,52.

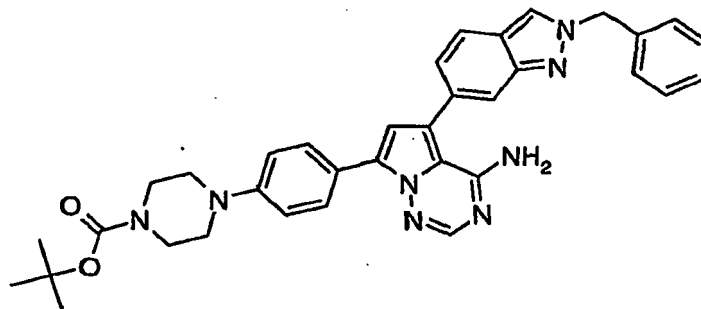
20 Etapas 2: Preparación de 4-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución enfriada (-20 °C) de 4-[4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió en cuatro porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (435 mg, 1,21 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó a -20 °C durante 3 h. Se añadió Na₂SO₃ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 75% en hexanos. La RMN ¹H indicó la presencia de subproducto de hidantoína residual, por lo tanto, el material se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y K₂CO₃ acuoso al 5% (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó adicionalmente con K₂CO₃ acuoso al 5% (2 x 25 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando 340 mg (23%) del

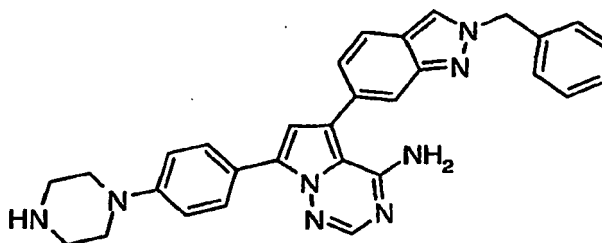
producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91-7,83 (m, 3 H), 7,09 (s, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 3,50-3,42 (m, 4 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H); EN-EM m/z 473,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,25.

5 Etapa 3: Preparación de 4-[4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



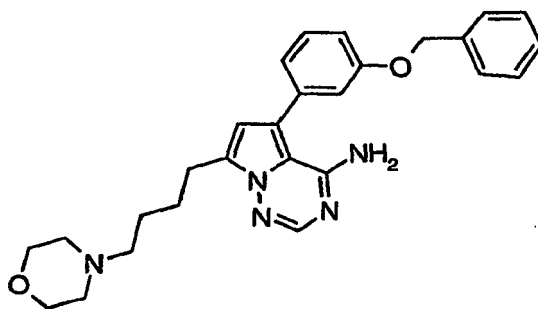
10 A una solución agitada de 4-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4 mg, 1,25 mmol), 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1,04 g, 1,87 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (144 mg, 0,13 mmol) en DME desgasificado (5,5 ml) se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 1,87 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H_2O (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 75% en hexanos, proporcionando 378 mg (58%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,36-7,31 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,13-3,98 (m, 2 H), 3,35-3,25 (m, 1 H), 2,05-1,96 (m, 2 H), 1,63-1,50 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); EN-EM m/z 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 3,08.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título



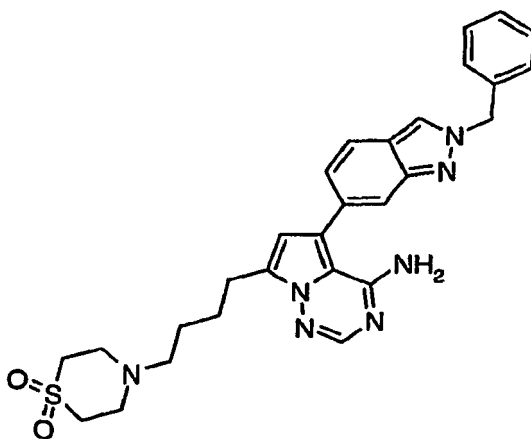
20 A una suspensión de 4-[4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (610 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se evaporó a sequedad y al residuo se le añadió NaHCO_3 acuoso saturado. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, proporcionando 489 mg (96%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,99-7,91 (m, 3 H), 7,81 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,41-7,25 (m, 5 H), 7,19 (d, 1 H), 7,06-6,96 (m, 3 H), 5,65 (s, 2 H), 3,14 (s, 4 H), 2,89 (s, 4 H); EN-EM m/z 501,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,25.

Ejemplo 269: 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-(4-morfolin-4-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



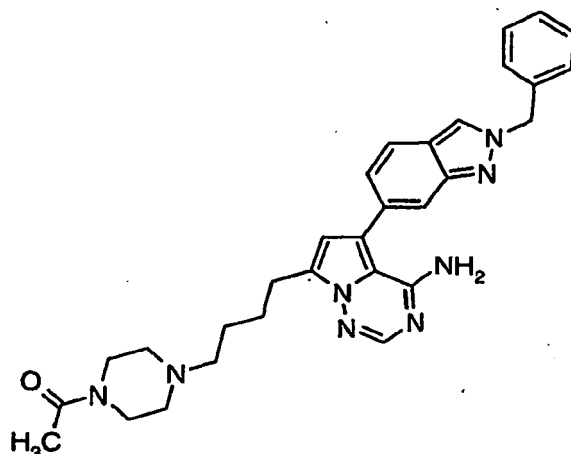
5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 9 y sustituyendo pirrolidina por morfolina, se aislaron 62 mg (53%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1 H), 7,25-7,48 (m, 6 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,60-3,48 (m, 4 H), 2,88 (t, 2 H), 2,42-2,20 (m, 6 H), 1,76-1,63 (m, 2 H), 1,58-1,44 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 458,2 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,23.

Ejemplo 270: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



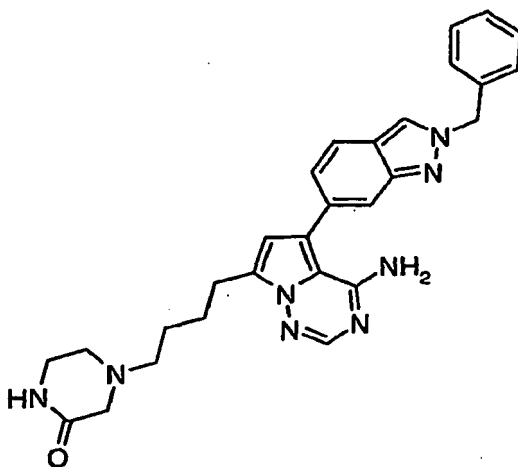
10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por 1,1-dióxido de tiomorfolina, se aislaron 27 mg (30%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 3,01-3,07 (m, 5 H), 2,81-2,92 (m, 7 H), 1,65-1,79 (m, 2 H), 1,45-1,56 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 530,47 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,72.

15 **Ejemplo 271: Preparación de 7-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)butil]-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



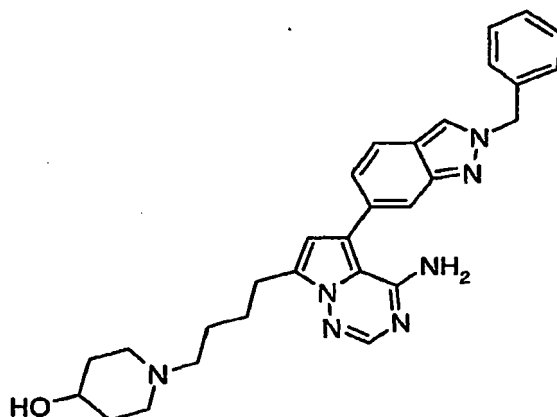
5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por 1-acetilpiperazina, se aislaron 44 mg (67%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,30-7,42 (m, 5 H), 7,17 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,37-3,45 (m, 4 H), 2,89-2,96 (m, 2 H), 2,25-2,39 (m, 6 H), 1,98 (s, 3H), 1,69-1,80 (m, 2 H), 1,49-1,60 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 523,33 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,16.

Ejemplo 272: Preparación de 4-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperazin-2-ona



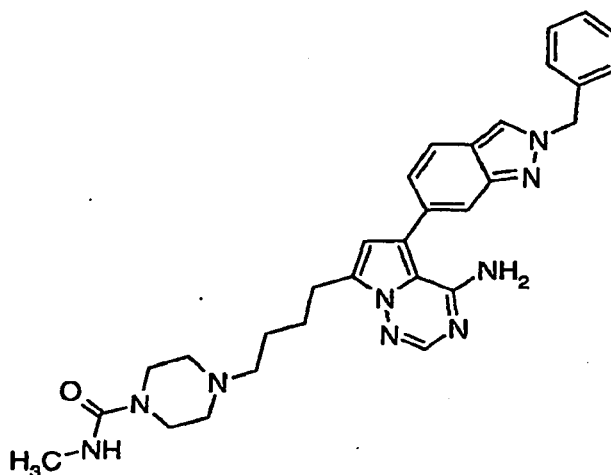
10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por 2-oxopiperazina, se aislaron 37 mg (44%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 5,64 (d, 2 H), 3,33 (d, 2 H), 3,07-3,16 (m, 2 H), 2,83-2,92 (m, 4 H), 2,30-2,39 (m, 2 H), 1,65-1,76 (m, 2 H), 1,45-1,56 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 495,54 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,00.

15 **Ejemplo 273: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-4-ol**



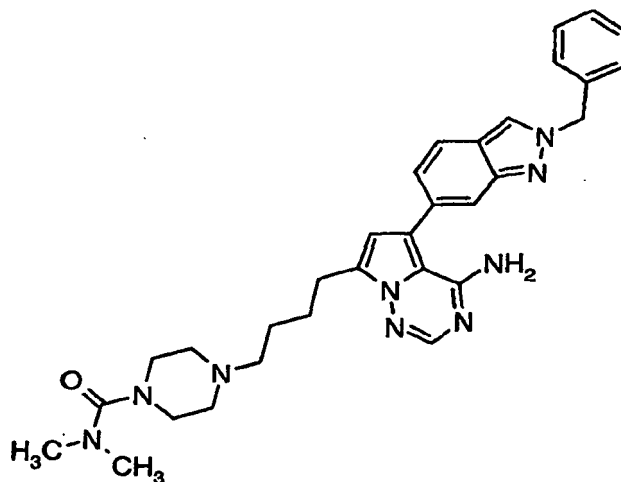
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por 4-hidroxipiperidina, se aislaron 63 mg (81%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,64 (d, 2 H), 4,49 (d, 1 H), 3,31-3,41 (m, 1 H), 2,82-2,91 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 2,18-2,28 (m, 2 H), 1,84-1,96 (m, 2 H), 1,60-1,74 (m, 4 H), 1,40-1,53 (m, 2 H), 1,25-1,38 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 496,27 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,17.

Ejemplo 274: Preparación de 4-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}-N-metilpiperazin-1-carboxamida



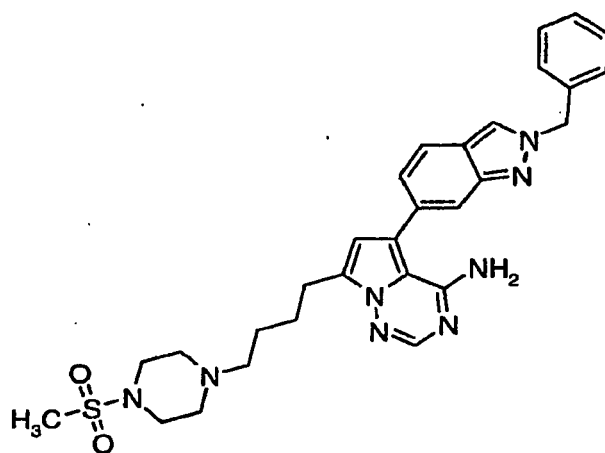
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por *N*-metilpiperazin-1-carboxamida, se aislaron 32 mg (38%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,26-7,39 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,15-3,26 (m, 4 H), 2,83-2,93(m, 2 H), 2,49-2,58 (m, 3 H), 2,17-2,35 (m, 6 H), 1,61-1,78 (m, 2 H), 1,43-1,58 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 538,21 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,17.

Ejemplo 275: Preparación de 4-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida



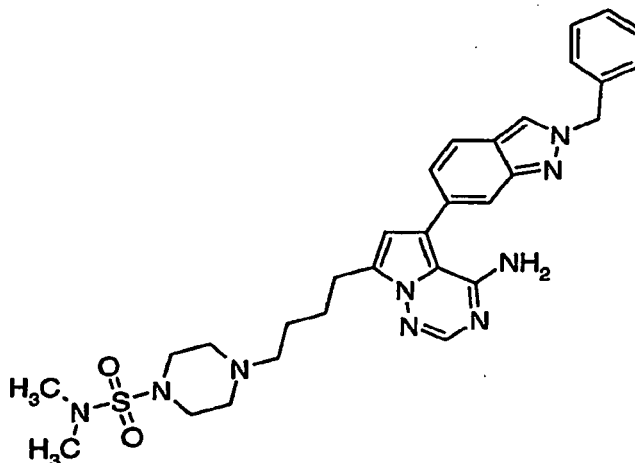
5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por dimetilamida del ácido piperazin-1-carboxílico, se aislaron 48 mg (52%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27-7,36 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,01-3,09 (m, 4 H), 2,88 (t, 2 H), 2,68 (s, 6 H), 2,26-2,32 (m, 6 H), 1,64-1,76 (m, 2 H), 1,45-1,54 (m, 2 H); EN-EM m/z 552,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,20.

Ejemplo 276: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



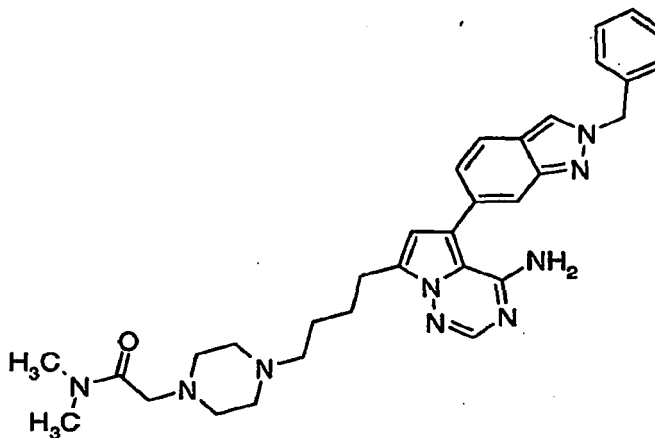
10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por 1-metanosulfonylpiperazina, se aislaron 41 mg (44%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 2,99-3,09 (m, 4 H), 2,88 (t, 2 H), 2,89 (t, 2 H), 2,83 (s, 3H), 2,31-2,44 (m, 4 H), 1,65-1,75 (m, 2 H), 1,46-1,55 (m, 2 H); EN-EM m/z 559,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,28.

15 **Ejemplo 277: Preparación de 4-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida**

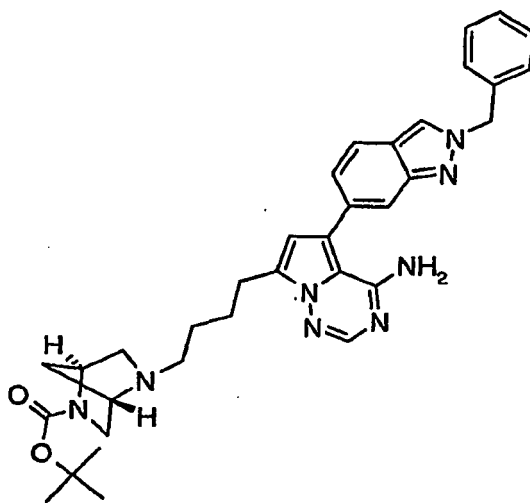


- 5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico, se aislaron 67 mg (68%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), 7,10-7,17 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,32 (s, 6 H), 2,88 (t, 2 H), 2,72 (s, 6 H), 2,29-2,39 (m, 6 H), 1,66-1,75 (m, 2 H), 1,45-1,54 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 588,23 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,36.

Ejemplo 278: Preparación de -2-(4-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1 f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperazin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida

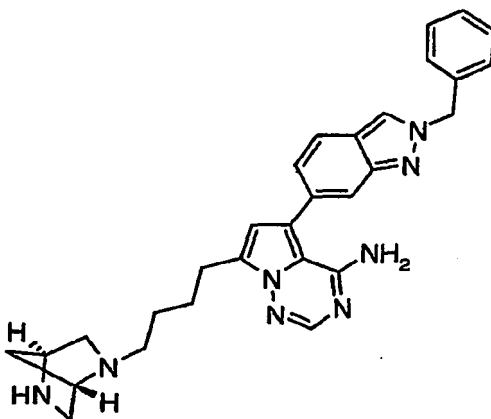


- 10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por *N,N*-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida, se aislaron 38 mg (40%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,87 (t, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,21-2,45 (m, 10 H), 1,64-1,74 (m, 2 H), 1,42-1,54 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 466,35 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,12.
- 15 **Ejemplo 279: Preparación de (1 *S,4S*)-5-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo**



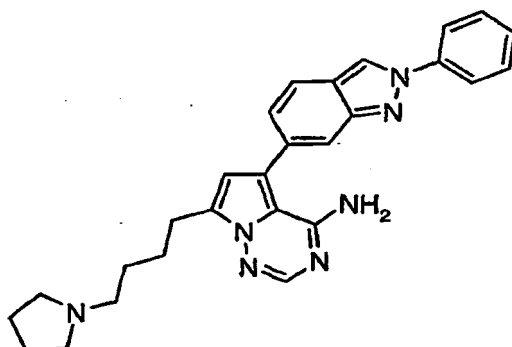
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y sustituyendo pirrolidina por N-BOC-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, se aislaron 100 mg (67%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51-8,57 (m, 1 H), 7,84-7,95 (m, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,09-7,18 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,65 (d, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,25-3,34 (m, 4 H), 2,95-3,08 (m, 1 H), 2,81-2,92 (m, 2 H), 2,69-2,79 (m, 1 H), 2,29-2,45 (m, 1 H), 1,37-1,77 (m, 6 H), 1,37 (s, 9 H); EN-EM *m/z* 593,13 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,48.

Ejemplo 280: Preparación 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

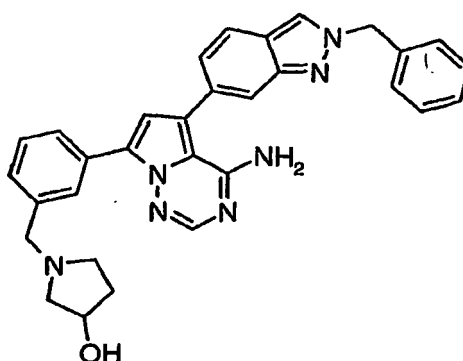
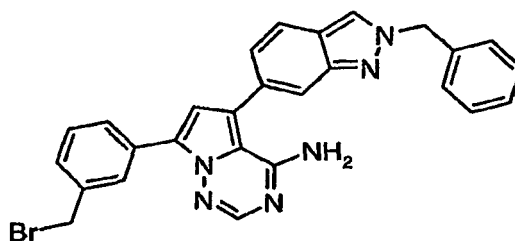


A una solución de (1S,4S)-5-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se añadió más cantidad de HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y la mezcla continuó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua, obteniendo 36 mg (62%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,51 (s, 1 H), 3,25-3,47 (m, 2 H), 2,97 (d, 1 H), 2,87 (t, 2 H), 2,73 (dd, 1H), 2,66 (dd, 2 H), 2,37-2,45 (m, 1 H), 2,33 (d, 1 H), 1,59-1,77 (m, 3 H), 1,35-1,52 (m, 3 H); EN-EM *m/z* 493,27 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 1,89.

20

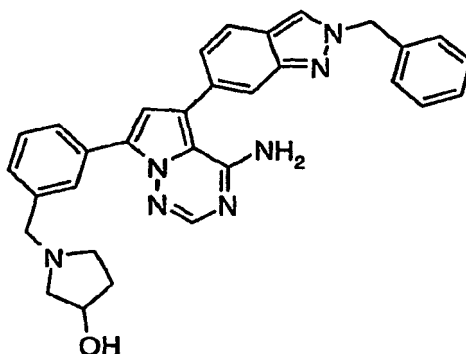
Ejemplo 281: Preparación de 5-(2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 22 y sustituyendo 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]-2H-indazol por 2-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol, se aislaron 16 mg (17%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,11 (d, 2 H), 7,92 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,60 (t, 2 H), 7,46 (t, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,47-3,57 (m, 2 H), 3,13-3,22 (m, 2 H), 2,93-3,03 (m, 4 H), 1,93-2,03 (m, 2 H), 1,65-1,91 (m, 6H); EN-EM *m/z* 452,25 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,31.

10 Ejemplo 282: Preparación de 1-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]bencil}pirrolidin-3-ol**Etapa 1: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[3-(bromometil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

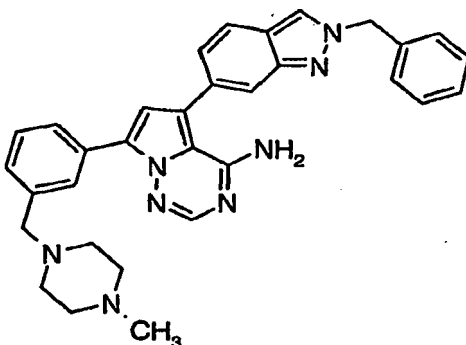
15 A una solución de {3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]fenil}metanol (575 mg, 1,29 mmol) y trifetilfosfina (507 mg, 1,93 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (512 mg, 1,55 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El material en
bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en
20 hexanos, proporcionando 592 mg (90%) del producto deseado, que contenía una impureza menor. EN-EM *m/z* 509,41 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,31 min.

Etapa 2: Preparación el compuesto del título



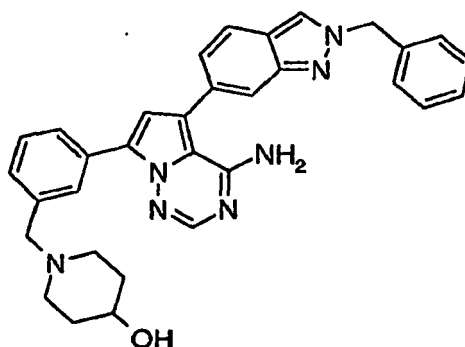
5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[3-(bromometil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (125 mg, 0,25 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 3-pirrolidinol (26 μ l, 0,27 mmol), trietilamina (103 μ l, 0,74 mmol) y yoduro sódico (0,4 mg, 0,002 mmol). La reacción se calentó (55 $^{\circ}$ C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 28 mg (22%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1 H), 7,92-8,00 (m, 3 H), 7,83 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,25-7,44 (m, 7 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 4,68 (d, 1 H), 4,09-4,21 (m, 1 H), 3,60 (c, 2 H), 2,65-2,72 (m, 1 H), 2,58 (c, 1 H), 2,37-2,46 (m, 1 H), 2,32 (dd, 1 H), 1,93-2,03 (m, 1 H), 1,48-1,59 (m, 1 H); EN-EM m/z 516,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,53.

10 **Ejemplo 283: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



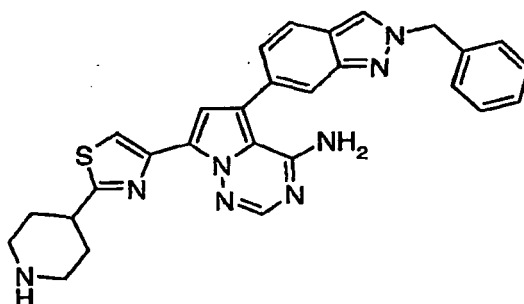
15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 282 y sustituyendo 3-pirrolidinol por 1-metilpiperazina, se aislaron 36 mg (29%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1 H), 7,96-8,01 (m, 3 H), 7,83 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,20-7,45 (m, 8 H), 7,14 (s, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,20-2,47 (m, 8 H), 2,12 (s, 3H); EN-EM m/z 529,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,50.

20 **Ejemplo 284: Preparación de 1-{3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]bencil}piperidin-4-ol**



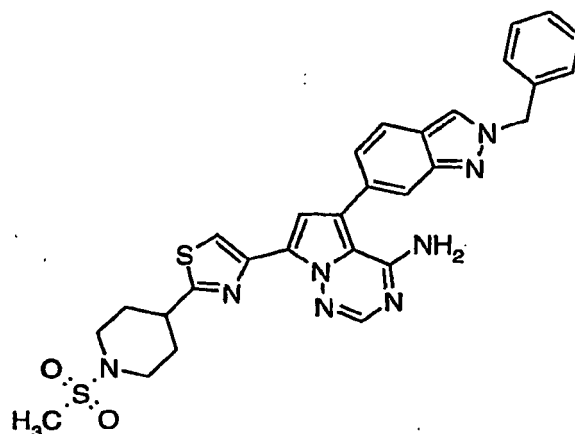
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 282 y 282 y sustituyendo 3-pirrolidinol por 4-piperidinol, se aislaron 52 mg (41%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1 H), 7,95-8,02 (m, 3 H), 7,84 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,19-7,45 (m, 8 H), 7,14 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 4,54 (d, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,38-3,48 (m, 1 H), 2,63-2,73 (m, 2 H), 1,98-2,09 (m, 2 H), 1,63-1,74 (m, 2 H), 1,30-1,44 (m, 2 H); EN-EM *m/z* 530,24 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,54.

Ejemplo 285: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(2-(piperidin-4-yl)-1,3-tiazol-4-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



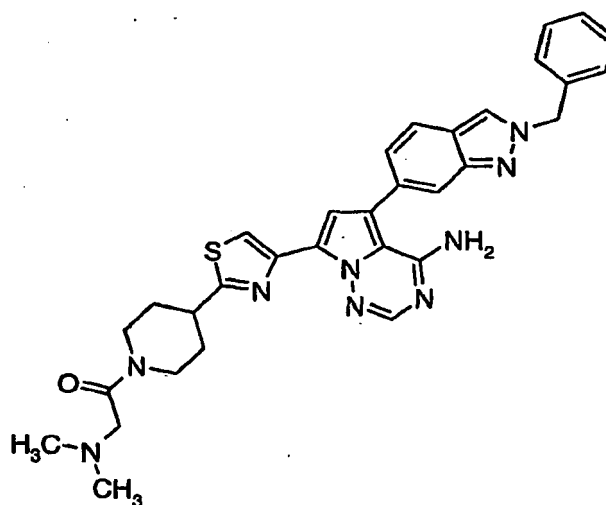
10 A una solución de 4-[4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-1,3-tiazol-2-yl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg, 0,13 mmol) en MeOH (600 μl) se le añadió HCl 4 M en dioxano (300 μl). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 5 mg (7%)
 15 del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,46-7,61 (m, 6H), 7,40 (dd, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 3,51-3,69 (m, 3 H), 3,25 (t, 2 H), 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,12 (c, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 507,30, TR = 2,69 min.

Ejemplo 286: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-yl]-1,3-tiazol-4-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



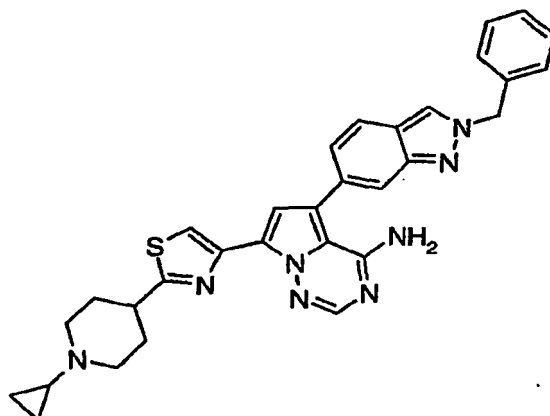
5 A una solución de clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,17 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (15 μ l, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,69 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45%, proporcionando 28 mg (28%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,17-7,24 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 3,59-3,69 (m, 2 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 2,85-2,95 (m, 5H), 2,20 (d, 2 H), 1,78 (c, 2 H); EN-EM m/z 585,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,97.

10 **Ejemplo 287: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-(1-((dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



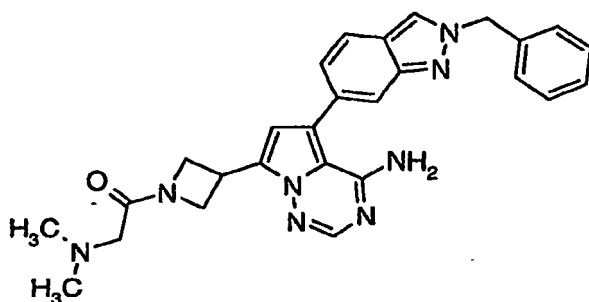
15 Una mezcla de clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,17 mmol), *N,N*-dimetilglicina (19 mg, 0,18 mmol), EDCI (36 mg, 0,19 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (90 μ l, 0,52 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 20 mg (20%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,26-7,39 (m, 5H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,40 (d, 1H), 4,10 (d, 1 H), 3,01-3,23 (m, 3 H), 2,75 (t, 1 H), 2,18 (s, 6H), 2,06-2,15 (m, 3 H), 1,70 (c, 1 H), 1,53 (c, 1 H); EN-EM m/z 592,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,39.

20 **Ejemplo 288: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



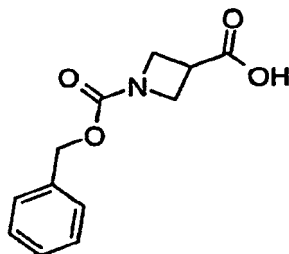
5 A una solución de clorhidrato de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares se le añadieron AcOH (99 μ l, 1,73 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (180 mg, 1,04 mmol) y cianoborohidruro sódico (49 mg, 0,78 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 19 mg (21%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,18-7,23 (m, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 2,95-3,09 (m, 3 H), 2,30 (t, 2 H), 2,05 (d, 2 H), 1,57-1,72 (m, 3 H), 0,37-0,45 (m, 2 H), 0,25-0,34 (m, 2 H); EN-EM m/z 547,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,39.

Ejemplo 289: 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[(dimetilamino)acetil]azetidín-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



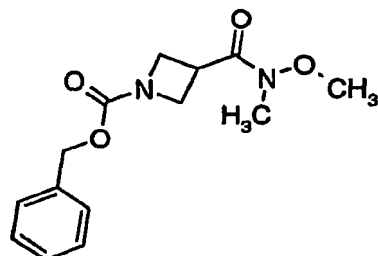
15

Etapa 1: Preparación de ácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidín-3-carboxílico

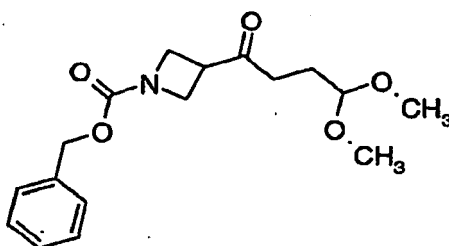


20 A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (3,00 g, 14,9 mmol) en MeOH (12,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (12,5 ml). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad. A una solución enfriada (0 °C) del residuo en 1,4-dioxano (15 ml) y NaOH acuoso 2 N (75 ml) se le añadió gota a gota cloroforniato de bencilo (2,67 g, 15,7 mmol). La reacción se calentó a ta y se dejó en agitación durante 4 h. La mezcla se lavó con acetato de etilo (75 ml) y la fase acuosa se acidificó (pH 5) con la adición de conc HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, dando 2,10 g (60%) del producto deseado. EN-EM m/z 235,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min)

2,53.

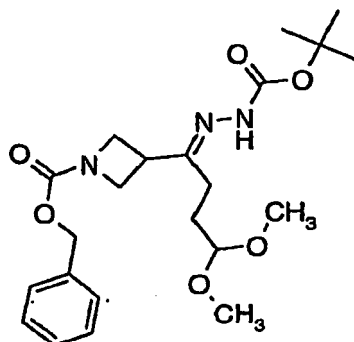
Etapa 2: Preparación de 3-[metoxi(metil)carbamoil]azetidín-1-carboxilato de bencilo

5 A una solución de ácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidín-3-carboxílico (2,30 g, 9,78 mmol) y clorhidrato de *N,O*-
 dimetilhidroxilamina (1,14 g, 11,73 mmol) en THF (45 ml) se le añadieron EDCI (2,06 g, 10,76 mmol), HOBT (1,45 g,
 10,76 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,11 ml, 29,33 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se
 repartió entre acetato de etilo (75 ml) y H₂O (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato
 de etilo (2 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se
 concentraron. El material en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con 3:1 de acetato de
 10 etilo/hexanos, proporcionando 1,66 g (61%) del producto deseado después de la concentración del filtrado. EN-EM
m/z 279,03 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,07.

Etapa 3: Preparación de 3-(4,4-dimetoxibutanoil)azetidín-1-carboxilato de bencilo

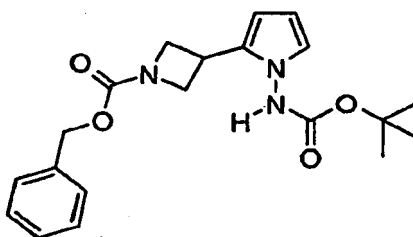
15 Se pusieron limaduras de magnesio (319 mg, 13,12 mmol) en un matraz de 3 bocas de 50 ml y se agitó
 vigorosamente mientras se pasó una corriente de N₂ sobre las limaduras durante 2,5 h. Las limaduras se
 suspendieron en THF (3 ml) y se añadió 3-bromopropionaldehído dimetilacetal (300 μl) (previamente se filtró a través
 de un lecho de alúmina activada). La reacción se inició en -5 minutos. Se añadió gota a gota 3-bromopropionaldehído
 dimetilacetal (1,5 ml) en THF (6 ml) durante 20 m. La reacción se hizo ligeramente exotérmica durante la adición y el
 matraz se mantuvo caliente durante 15 minutos después de la finalización de la adición de bromuro. La mezcla de
 20 reacción se puso en un baño de aceite, se calentó a 50 °C durante 2 h, y después se enfrió a ta. El reactivo de
 Grignard formado previamente se añadió gota a gota a una solución enfriada (0 °C) de 3-(4,4-
 dimetoxibutanoil)azetidín-1-carboxilato de bencilo (1,66 g, 5,97 mmol) en THF (10 ml) durante 15 m. La mezcla se
 agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se calentó a ta. La mezcla se repartió entre acetato de
 etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las
 25 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando 1,91
 g (99%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 275,99 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,21.

Etapa 4: Preparación de 3-[(1E)-N-(terc-butoxicarbonil)-4,4-dimetoxibutano-hidrazonoil]azetidín-1-carboxilato de bencilo



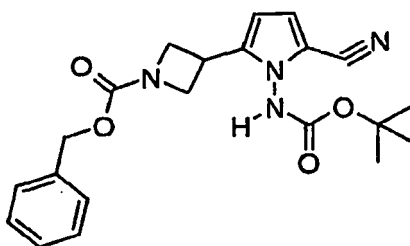
5 Una solución de 3-(4,4-dimetoibutanoil)azetidín-1-carboxilato de bencilo (1,91 g, 5,94 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se trató con carbazato de terc-butilo (824 mg, 6,24 mmol) seguido de ácido para-toluenosulfónico monohidrato (170 mg, 0,89 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se lavó con H₂O (25 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, proporcionando 2,47 (95%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 458,47 [M+Na]⁺, TR de HPLC (min) 3,32.

Etapa 5: Preparación de 3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1H-pirrol-2-il}azetidín-1-carboxilato de bencilo



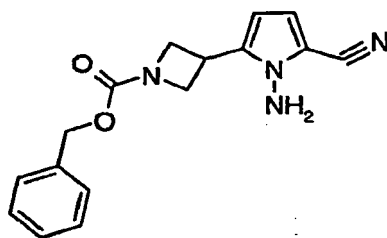
10 Una solución de 3-[(1E)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetoibutanoilhidrazonoil] azetidín-1-carboxilato de bencilo (2,47 g, 5,67 mmol) y AcOH (30 ml) se agitó (40 °C) durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando el producto deseado (2,1 g) que se usó sin purificación adicional. EN-EM *m/z* 272,01 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,50.

Etapa 6: Preparación de 3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-ciano-1H-pirrol-2-il}azetidín-1-carboxilato de bencilo

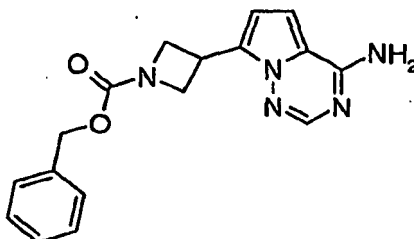


15 Se añadió gota a gota una solución de isocianato de clorosulfonilo (541 μl, 6,22 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1H-pirrol-2-il}azetidín-1-carboxilato de bencilo (2,10 g, 5,65 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó a ta. Después de 1 h, la mezcla se enfrió de nuevo (0 °C) y se añadió gota a gota DMF. La reacción se dejó calentar a ta. Después de 30 min, la mezcla se vertió en hielo picado (100 g) y se dejó calentar a ta. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 75% en hexanos, obteniendo 800 mg (36%) del producto deseado, que se usó sin caracterización adicional.

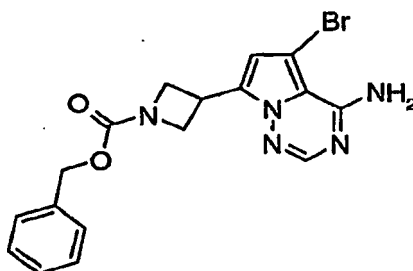
20

Etapa 7: Preparación de 3-(1-amino-5-ciano-1H-pirrol-2-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo

5 A una solución enfriada (0 °C) de 3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-ciano-1H-pirrol-2-il}azetidín-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 2,02 mmol) en metanol (2,5 ml) se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (2,5 ml). La reacción se agitó (0 °C) durante 15 min y después se dejó calentar a ta. Después de 4 h, la reacción se enfrió de nuevo (0 °C) y la mezcla se hizo básica (pH 9) con adición lenta de Na₂CO₃ acuoso 2 M. La mezcla se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó, proporcionando 575 mg (96%) del producto deseado, que se usó sin caracterización adicional.

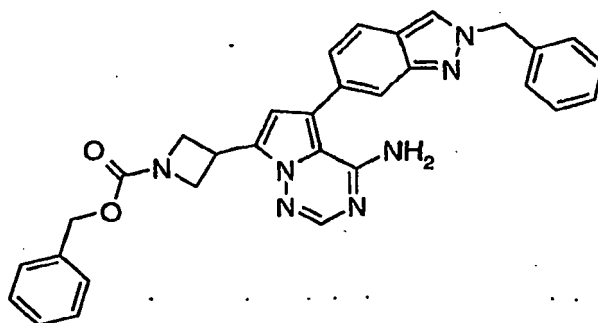
10 Etapa 8: Preparación de 3-(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo

15 Una solución de 3-(1-amino-5-ciano-1H-pirrol-2-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (575 mg, 1,94 mmol) y acetato de formamidina (2,02 g, 19,4 mmol) en 1-butanol (8 ml) se agitó a 120 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc (25 ml) y H₂O (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando 3:1 de acetato de etilo/hexanos, obteniendo 250 mg (40%) del producto deseado. EN-EM *m/z* 324,34 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,30.

Etapa 9: Preparación de 3-(4-amino-5-bromopirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo

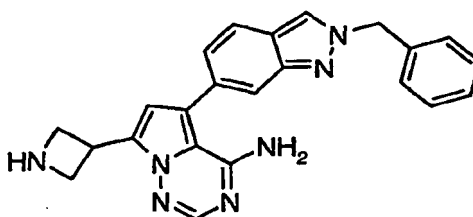
20 A una solución enfriada (-20 °C) de 3-(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y DMF (1,5 ml) se le añadió en 3 porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (120 mg, 0,42 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h. Se añadió Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con K₂CO₃ acuoso al 5% (25 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, proporcionando 371 mg (100%) del producto deseado, que contenía impurezas especulares. EN-EM *m/z* 402,01 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,84.

Etapa 10: Preparación de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]azetidín-1-carboxilato de bencilo



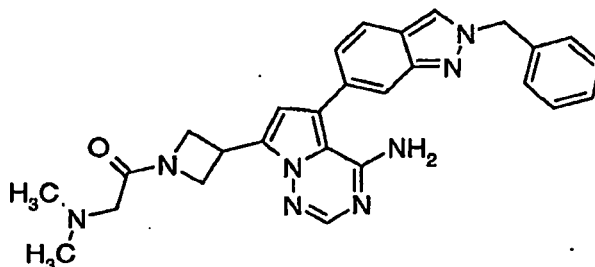
5 A una mezcla agitada desgasificada de 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (371 mg, 0,92 mmol), el Intermedio C (462 mg, 1,38 mmol), Na₂CO₃ (293 mg, 2,77 mmol) y H₂O (1,4 ml) en DMF (7 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) acuoso (144 mg, 0,13 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó a través de cromatografía ISCO® usando 3:1 de etilo/hexanos, proporcionando 304 mg (62%) del producto deseado, que contenía trazas de impurezas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,26-7,38 (m, 10 H), 7,15 (d, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 4,04-4,45 (m, 5 H); EN-EM m/z 530,21 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 3,26.

10 Etapa 11: Preparación de 7-azetidín-3-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 Una mezcla de 3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]azetidín-1-carboxilato de bencilo (304 mg, 0,57 mmol) y HCl acuoso 6 N (10 ml) se agitaron a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 26 mg (11%) del producto deseado, que era puro aproximadamente al 70%. EN-EM m/z 396,42 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,04.

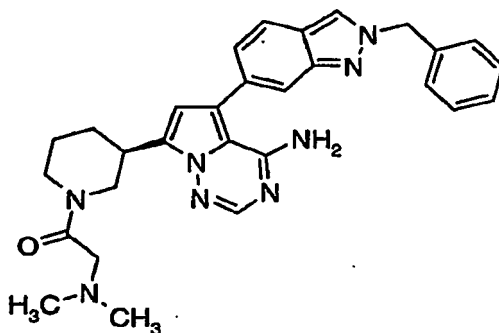
20 Etapa 12: Preparación del compuesto del título



20 Una mezcla de 7-azetidín-3-il-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (20 mg, 0,051 mmol), N,N-dimetilglicina (5,7 mg, 0,056 mmol), EDCI (11,6 mg, 0,061 mmol), HOBt (8,2 mg, 0,061 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (26 μl, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 5 mg (21%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ

8,37 (s, 1 H), 7,79-7,85 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,29-7,37 (m, 5 H), 7,25 (d, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,70 (t, 1 H), 4,25-4,54 (m, 4 H), 3,18 (s, 2 H), 2,38 (s, 6 H); EN-EM m/z 481, 10[M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,07.

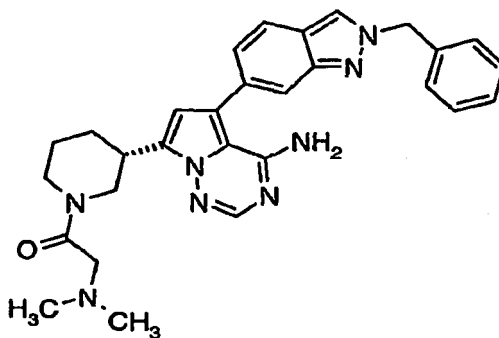
Ejemplo 290: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-((3R)-1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

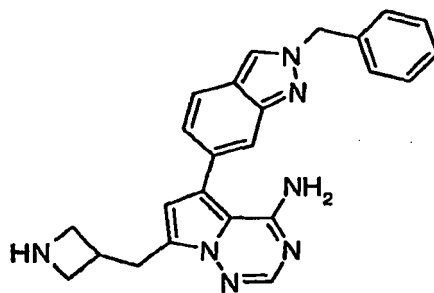
Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[(3R)-piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (107 mg, 0,25 mmol), *N,N*-dimetilglicina (31 mg, 0,30 mmol), EDCI (53 mg, 0,28 mmol), HOBt (38 mg, 0,28 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (132 μ l, 0,76 mmol) en DMF (2,3 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 35 mg (27%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,95-4,97(m, 2 H), 2,62-3,32 (m, 5 H), 2,03-2,23 (m, 7 H), 1,68-1,91 (m, 2 H), 1,37-1,64 (m, 1 H); EN-EM m/z 509,15 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,22.

Ejemplo 291: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-((3S)-1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



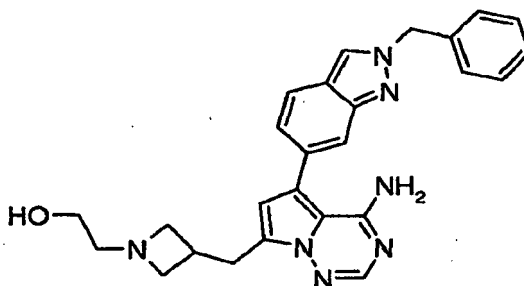
Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[(3S)-piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (95 mg, 0,22 mmol), *N,N*-dimetilglicina (28 mg, 0,27 mmol), EDCI (47 mg, 0,25 mmol), HOBt (33 mg, 0,25 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (117 μ l, 0,67 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 35 mg (27%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,61-6,67 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,95-4,94 (m, 2 H), 2,62-3,32 (m, 5 H), 2,05-2,23 (m, 7 H), 1,70-1,91 (m, 2 H), 1,40-1,64 (m, 1 H); EN-EM m/z 509,18 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,23.

Ejemplo 292: Preparación de 7-(azetidín-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



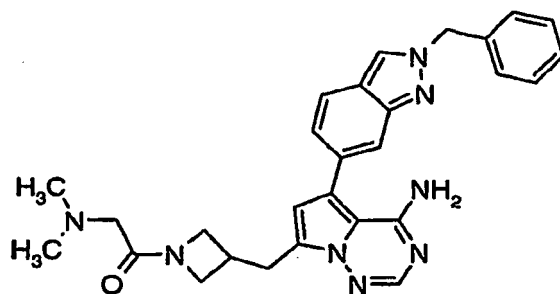
Una solución de clorhidrato de 7-(azetidin-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se repartió entre 3:1 de CHCl_3 /isopropanol (25 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad, proporcionando 7-(azetidin-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina que se usó sin purificación. Se obtuvo una muestra pura por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 40% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 28 mg (de 90 mg) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,26-7,36 (m, 5 H), 7,13 (d, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,09-3,62 (m, 7 H); EN-EM m/z 46439,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,06.

Ejemplo 293: Preparación de 2-(3-([4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)azetidin-1-il)etanol



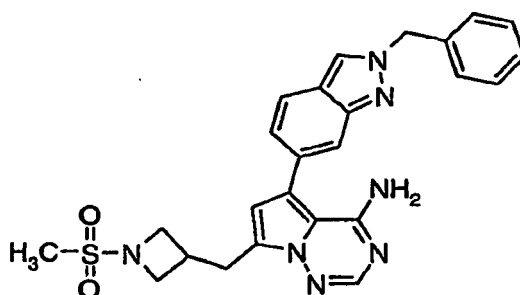
A una solución de clorhidrato 7-(azetidin-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,22 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (53 μl , 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (117 μl , 0,67 mmol). La reacción se calentó (60 $^\circ\text{C}$) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 20% al 50% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró. Una solución del residuo en HCl al 1% en 95:5 de EtOH/ H_2O (4 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se basificó (pH 9) con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se evaporó para retirar los volátiles. La mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se trituró con Et_2O , proporcionando 6 mg (6%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,26-7,39 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 4,11-4,27 (m, 2 H), 3,89-4,02 (m, 3 H), 3,53-3,63 (m, 2 H), 3,33-3,42 (m, 1 H), 3,10-3,30 (m, 4 H); EN-EM m/z 454,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 1,96.

Ejemplo 294: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-((1-[(dimetilamino)acetil]azetidin-3-il]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



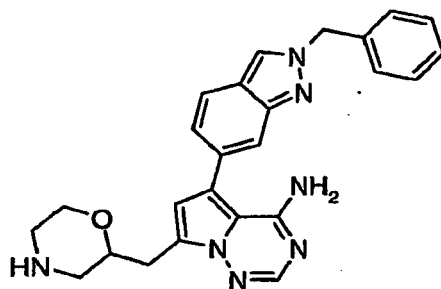
Una mezcla de 7-(azetidin-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,20 mmol), *N,N*-dimetilglicina (24 mg, 0,23 mmol), EDCI (41 mg, 0,22 mmol), HOBt (29 mg, 0,22 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (102 μ l, 0,59 mmol) en DMF (1,8 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 30% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 21 mg (22%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,26-7,39 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,26 (t, 1 H), 4,00 (t, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 3,66 (dd, 1 H), 3,31-3,21 (m, 4 H), 2,99-3,11 (m, 1 H), 2,30 (s, 6 H); EN-EM m/z 495,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,03.

Ejemplo 295: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



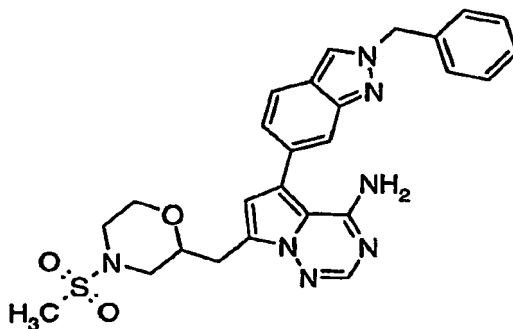
A una solución de clorhidrato de 7-(azetidin-3-ilmetil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (19 μ l, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (117 μ l, 0,67 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 19 mg (17%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,25-7,37 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,97 (t, 2 H), 3,69 (dd, 2 H), 3,14-3,19 (m, 2 H), 2,97-3,98 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H); EN-EM m/z 5488,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,98.

Ejemplo 296: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(morfolin-2-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



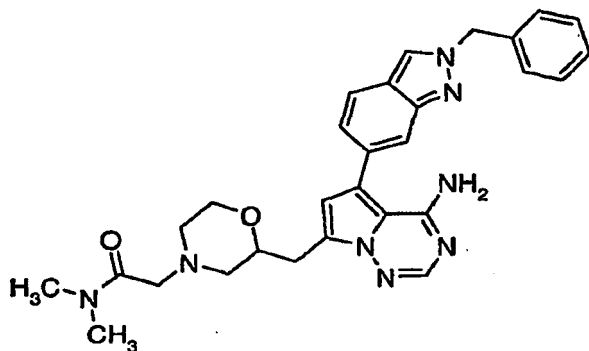
Usando el procedimiento descrito en las Etapas 1-7 del intermedio V V y sustituyendo ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico por ácido 4-Boc-2-morfolinacarboxílico y el compuesto del título se preparó en forma de una sal HCl. La sal se hizo base libre siguiendo el procedimiento del Ejemplo 301, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,65-3,79 (m, 2 H), 3,25-3,45 (m, 1 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 2,72-2,79 (m, 1 H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 2,40-2,47 (m, 1 H); CL-EM [M+H]⁺ = 440,25, TR = 2,15 min.

Ejemplo 297: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[[4-(metilsulfonil)morfolín-2-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

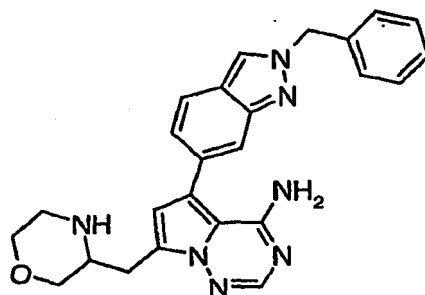


A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(morfolín-2-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,182 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (15 μl, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (95 μl, 0,55 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 20 mg (21%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,26-7,41 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,86-3,95 (m, 2 H), 3,51 (t, 1 H), 3,40 (d, 1 H), 3,04-3,17 (m, 2 H), 2,88 (s, 3H), 2,78-2,88 (m, 1 H), 2,62-2,71 (m, 1 H); EN-EM *m/z* 518,40 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,51.

Ejemplo 298: Preparación 2-(2-[[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]morfolín-4-il)-*N,N*-dimetilacetamida

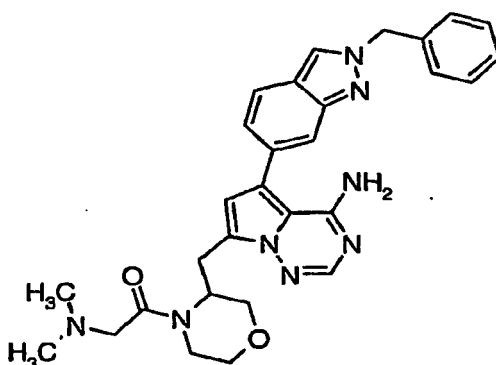


A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(morfolín-2-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (80 mg, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadieron 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (24 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (95 μl, 0,55 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 49 mg (52%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51-8,57 (m, 1 H), 7,86-7,93 (m, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,26-7,41 (m, 5 H), 7,09-7,18 (m, 1 H), 6,58-6,66 (m, 1 H), 5,71-5,77 (m, 1 H), 5,62-5,68 (m, 2 H), 3,79-3,91 (m, 1 H), 3,68-3,79 (m, 1 H), 3,39-3,53 (m, 1 H), 2,90-3,20 (m, 7H), 2,69-2,82 (m, 4 H), 2,62 (d, 1 H), 2,11-2,24 (m, 1 H), 1,96-2,09 (m, 1 H); EN-EM *m/z* 525,38 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,03.

Ejemplo 299: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(morfolin-3-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 Usando el procedimiento descrito en las Etapas 1-7 del intermedio V V y sustituyendo ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico por ácido 4-N-Boc-3-morfolinacarboxílico, se preparó el compuesto del título en forma de una sal HCl. La sal se hizo base libre siguiendo el procedimiento del Ejemplo 301, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 3,70-3,81 (m, 2 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 3,19-3,36 (m, 2 H), 2,93-3,07 (m, 2 H), 2,79-2,89 (m, 2 H); CL-EM [M+H]⁺ = 440,18, TR = 2,07 min.

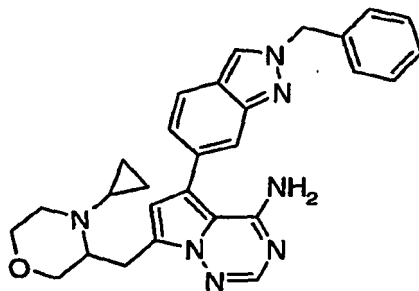
10 **Ejemplo 300: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-((4-[(dimetilamino)acetil]morfolin-3-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



15 Una mezcla de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(morfolin-3-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,23 mmol), *N,N*-dimetilglicina (25 mg, 0,24 mmol), EDCI (48 mg, 0,25 mmol), HOBt (34 mg, 0,25 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (119 μl, 0,68 mmol) en DMF (1,2 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 50 mg (42%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52-8,57 (m, 1 H), 7,88-7,96 (m, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,48-7,55 (m, 1 H), 7,26-7,39 (m, 5 H), 7,04-7,11 (m, 1 H), 6,58-6,63 (m, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,43-4,89 (m, 1 H), 3,69-4,12 (m, 3 H), 3,24-3,57 (m, 4 H), 3,09-3,23 (m, 1 H), 2,72-2,99 (m, 1 H), 2,15-2,27 (m, 1 H), 1,88-1,99 (m, 6H); EN-EM *m/z* 525,15 [M+H]⁺, TR de HPLC (min) 2,17.

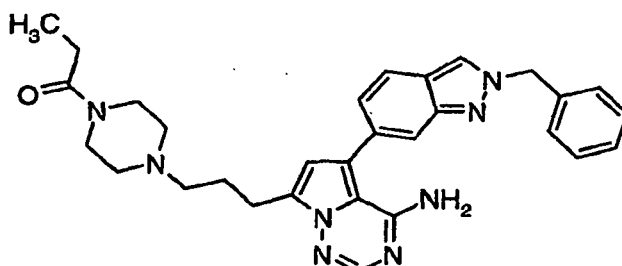
20

Ejemplo 301: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[(4-ciclopropilmorfolin-3-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



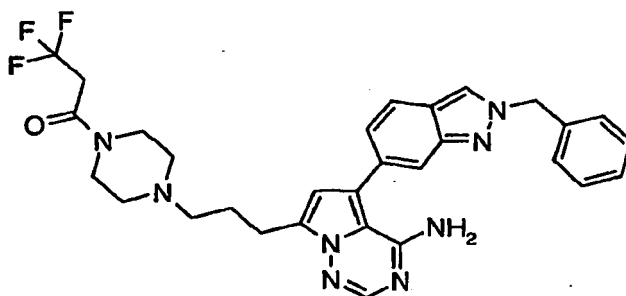
5 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(morfolin-3-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,23 mmol) en MeOH (2,0 ml) que contenía 3 Å de tamices moleculares se le añadieron AcOH (130 μ l, 2,28 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (238 mg, 1,37 mmol) y cianoborohidruro sódico (64 mg, 1,02 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de acetonitrilo del 15% al 45% en agua seguido de filtración a través de una resina ácida, con lavado con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y el filtrado se concentró, proporcionando 48 mg (44%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,26-7,41 (m, 5 H), 7,14 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 3,44-3,52 (m, 1 H), 3,30-3,41 (m, 1 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 2,80-2,96 (m, 3 H), 2,34-2,44 (m, 1 H), 1,77-1,86 (m, 1 H), 0,23-0,64 (m, 4 H); EN-EM m/z 480,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,19.

Ejemplo 302: Preparación de 1-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-propan-1-ona



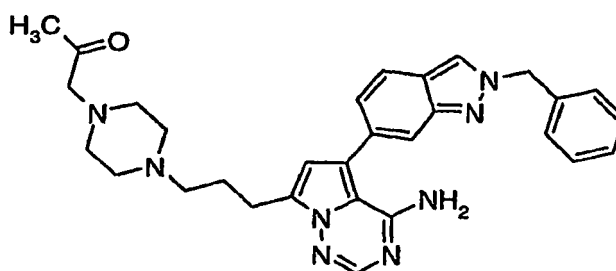
15 Se disolvió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperazin-1-il-propil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (75 mg, 0,16 mmol) en DMF anhidra (3,2 ml) y se trató con $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (44 μ l, 0,32 mmol) seguido de la adición de propionilo cloruro (22 μ l, 0,24 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h, se enfrió a ta y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en DCM-éter, proporcionando el compuesto del título (35,5 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,41-3,31 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,38 a 2,24 (m, 8H), 1,90 a 1,84 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); EN-EM m/z 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,15.

Ejemplo 303: Preparación de 1-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-3,3,3-trifluoro-propan-1-ona



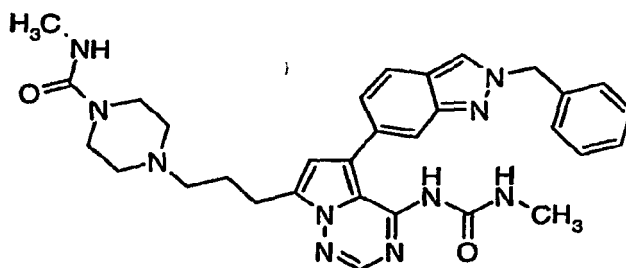
Usando el procedimiento que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 302 y sustituyendo cloruro de propionilo por cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo, se preparó el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,61 (c, 2H), 3,44-3,37 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,39 a 2,30 (m, 6H), 1,88 a 1,84 (m, 2H); EN-EM *m/z* 577,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,25.

Ejemplo 304: Preparación de 1-(4-{3-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-il)-propan-2-ona



Se disolvió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperazin-1-il-propil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (75 mg, 0,16 mmol) en DMF anhidra (3,2 ml) y se trató con K₂CO₃ (33 mg, 0,24 mmol) seguido de la adición de cloroacetona (15 μl, 0,19 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h, se enfrió a ta y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en DCM-éter, proporcionando el compuesto del título (10,8 mg, 13%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,27 a 3,24 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,36 a 2,23 (m, 9H), 2,04 (s, 3H), 1,88 a 1,79 (m, 2H); EN-EM *m/z* 523,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,08.

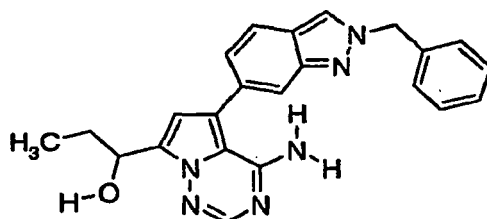
Ejemplo 305: Preparación de metilamida del ácido 4-{3-[5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-4-(3-metil-ureido)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propil}-piperazin-1-carboxílico



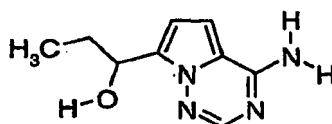
A una mezcla heterogénea de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-piperazin-1-il-propil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (138 mg, 0,30 mmol) en DCE anhidro (5,9 ml) se le añadió isocianato de N-metilo (20,2 mg, 0,35 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h, se enfrió a ta y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 25 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían

el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en DCM-éter, proporcionando el compuesto del título (98,7 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s ancho, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 a 6,35 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,20 (t, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,52 (d, 3H), 2,35 (t, 2H), 2,27 (t, 4H), 1,90 a 1,86 (m, 2H); EN-EM m/z 581,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,75.

Ejemplo 306: Preparación de 1-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propan-1-ol

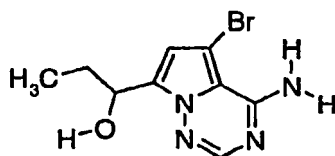


10 Etapa 1: Preparación de 1-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol



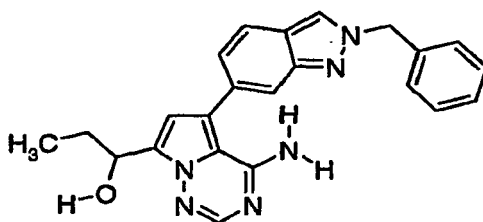
A una suspensión agitada del intermedio B (2,0 g, 9,39 mmol) en THF anhidro (60 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (14,0 ml, 28 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. El análisis por TLC mostró una conversión de -75%. La reacción se enfrió a ta, y se añadió más cantidad de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (7,0 ml, 14 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. Se añadió óxido de propileno (3,0 ml, 42,3 mmol, 4,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de EtOH al 2-6%/DCM) y la mancha del F_r más alta se recogió, dando el compuesto del título (325,9 mg, 18%) en forma de un sólido de color beige. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) 7,78 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,98 a 4,93 (m, 1H), 1,83 a 1,66 (m, 2H), 0,84 (t, 3H); EN-EM m/z 192,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,15.

Etapa 2: Preparación de 1-(4-Amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol



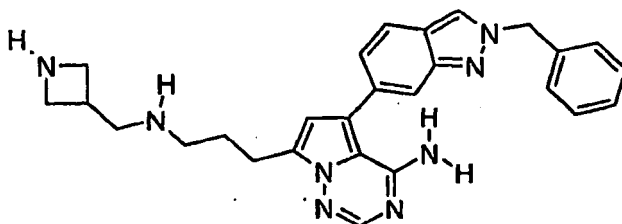
25 Este compuesto se preparó de una manera similar al procedimiento de bromación descrito para la preparación de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, usando 1-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol como el material de partida. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,98 a 4,93 (m, 1H), 1,83 a 1,66 (m, 2H), 0,84 (t, 3H); EN-EM m/z 271,3/273,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,86.

30 Etapa 2: Preparación del compuesto del título



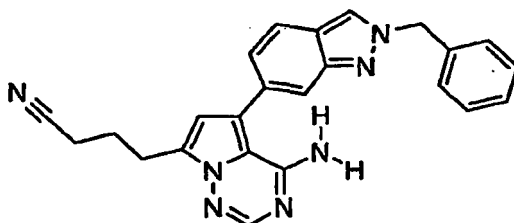
Se disolvieron 1-(4-amino-5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-propan-1-ol (355 mg, 1,31 mmol) y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (656,4 mg, 1,96 mmol, 1,5 equiv.) en 1:1 de EtOH-tolueno (11 ml cada vez) y se desgasificaron con nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (95,8 mg, 0,13 mmol, 0,1 equiv.) seguido de una solución 2 M de carbonato sódico (1,31 ml, 2,62 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se filtró a través de una capa de Celite® para eliminar el exceso de sales de paladio. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO® (gradiente de [MeOH al 20%/DCM + Et₃N al 1%] del 1 al 100%/DCM) y las fracciones que contenían el producto se concentraron. La trituración con DCM-hexano dio 295,3 mg (57%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,34-7,28 (m, 5 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 5,23 (d, 1H), 5,04 a 4,99 (m, 1H), 1,89 a 1,83 (m, 1H), 1,78 a 1,70 (m, 1H), 0,90 (t, 3H); EN-EM *m/z* 399,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,55.

Ejemplo 307: Preparación de 7-(3-[(Azetidín-3-ilmetil)-amino]-propil)-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



A una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-({3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-propilamino}-metil)-azetidín-1-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) en DCM anhidro (2,8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa [gradiente de ACN del 15 al 90%/H₂O + TFA al 0,1%]. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en DCM-éter, proporcionando el compuesto del título (6 mg, 9%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,39 (s, 1H), 7,85 a 7,82 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,36 a 7,33 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,78 a 3,75 (m, 2H), 3,05 (t, 3H), 2,87 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,02 a 1,98 (m, 2H); EN-EM *m/z* 467,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,82.

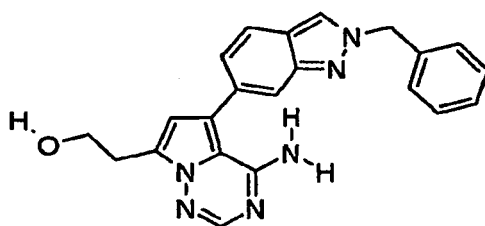
Ejemplo 308: Preparación de 4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-butironitrilo



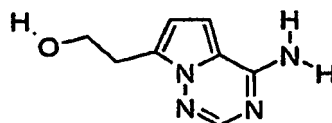
Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(3-bromopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (80 mg, 0,173

mmol), cianuro sódico (17 mg, 0,35 mmol, 2,0 equiv.) y yoduro sódico (2,6 mg, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) en DMF anhidra (1,7 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 25 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en DCM-éter, proporcionando el compuesto del título (47,5 mg, 67%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,15 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,04 a 1,96 (m, 2H); EN-EM *m/z* 408,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,95.

Ejemplo 309: Preparación de 2-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]-etanol

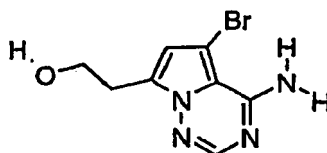


Etapa 1: Preparación de 2-(4-Amino-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-etanol



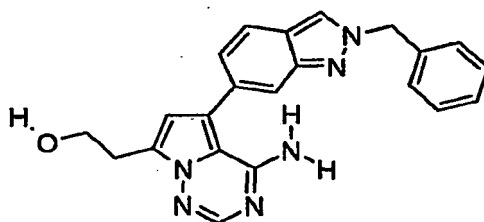
A una suspensión agitada del Intermedio B (2,00 g, 9,39 mmol) en THF anhidro (94 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil litio 2,5 M en hexano (16,9 ml, 42,2 mmol, 4,5 equiv.). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se burbujó óxido de etileno en la mezcla de reacción durante 10 min. La mezcla se agitó a ta durante 17 h y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC (Biotage®, gradiente de elución de MeOH al 0-3%/EtOAc), dando el compuesto del título (204 mg, 12,2%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,57 (s ancho, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 3,68 a 3,63 (m, 2H), 2,98 (t, 2H); EN-EM *m/z* 179,2 [M+H]⁺, TR (min) 0,25.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-Amino-5-bromo-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-etanol



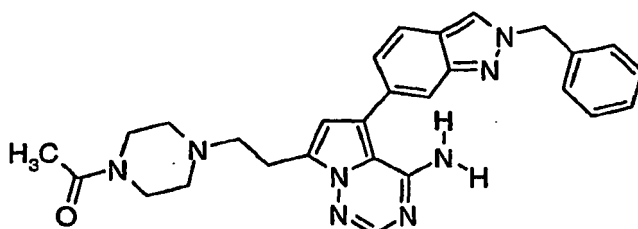
Este compuesto se preparó de una manera similar al procedimiento de bromación descrito para la preparación de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, usando 2-(4-amino-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-etanol como el material de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,65 (c, 2H), 2,96 (t, 2H); EN-EM *m/z* 257,3/259,2 [M+H]⁺, TR (min) 0,35.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

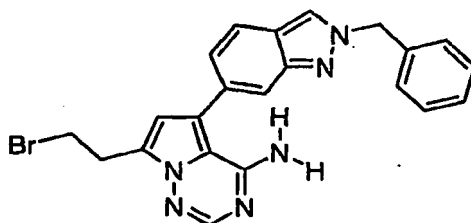


Se disolvieron 2-(4-amino-5-bromo-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-etanol (425 mg, 1,65 mmol) y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol (828,8 mg, 2,48 mmol, 1,5 equiv.) en 1:1 de EtOH-tolueno (33 ml cada uno) y se desgasificaron con nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (121 mg, 0,17 mmol, 0,1 equiv.) seguido de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,65 ml, 3,31 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se filtró a través de una capa de Celite® para retirar el exceso de sales de paladio. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO® (gradiente de [MeOH al 20%/DCM + Et₃N al 1%] del 1 al 100%/DCM) y las fracciones que contenían el producto se concentraron. La trituración con DCM-hexano dio 232,3 mg (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,76 (t, 1H), 3,72 (c, 2H), 3,04 (t, 2H); EN-EM *m/z* 385,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,25.

Ejemplo 310: Preparación de 1-(4-{2-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

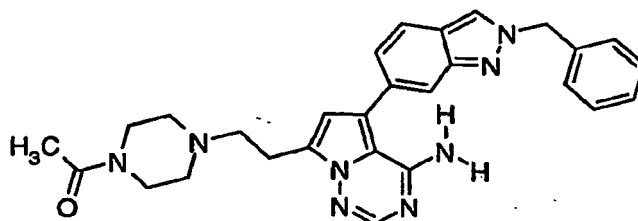


Etapa 1: Preparación de 5-(2-Bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-(2-bromo-etil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



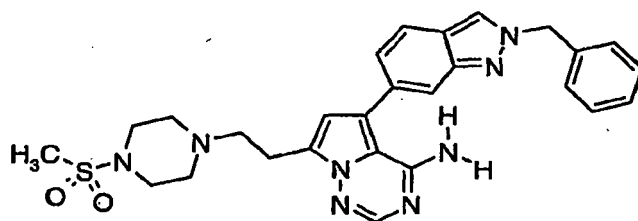
A una solución de 2-[4-Amino-5-(2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-etanol (210 mg, 0,55 mmol) en THF anhidro (5,5 ml) a 0 °C se le añadieron tetrabromuro de carbono (235,5 mg, 0,71 mmol, 1,3 equiv.) y trifenilfosfina (157,6 mg, 0,60 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MPLC (Biotage®) eluyendo con acetona al 15%/DCM, dando 222,6 mg (91%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 a 7,15 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,46 (t, 2H); EN-EM *m/z* 447,3/449,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,91.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título



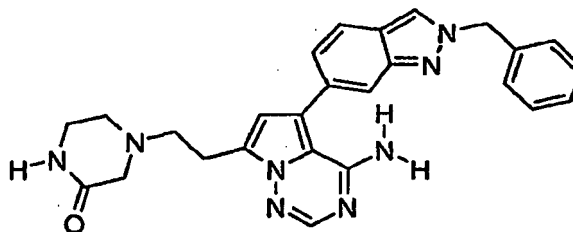
Una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(2-bromo-etil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (70 mg, 0,156 mmol), 1-acetil-piperazina (40,1 mg, 0,313 mmol, 2,0 equiv.), trietilamina (20,6 mg, 0,20 mmol, 1,3 equiv.) y yoduro sódico (2,3 mg, 0,016 mmol, 0,1 equiv.) en DMF anhidra (1,6 ml) se agitó a 50 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera acuosa al 50% (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en DCM-hexano, proporcionando el compuesto del título (50,3 mg, 65%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 a 7,30 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,40 (c, 4H), 3,07 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,97 (s, 3H); EN-EM m/z 495,3 [M+H]⁺, TR (min) 2,02.

Ejemplo 311: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-pirrolo[2,1f][1,2,4]triazin-4-ilamina

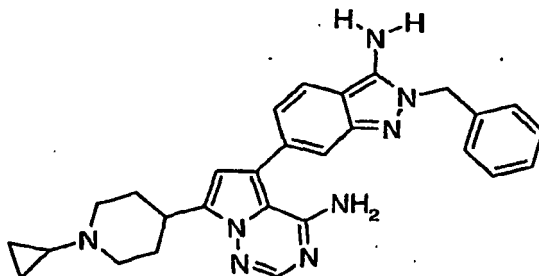


De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 310 y usando 4-metanosulfonilpiperazina como el material de partida, se aislaron 47,6 mg (57,3%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,12 a 3,05 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,57 a 5,53 (m, 4H). EN-EM m/z 531,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,16.

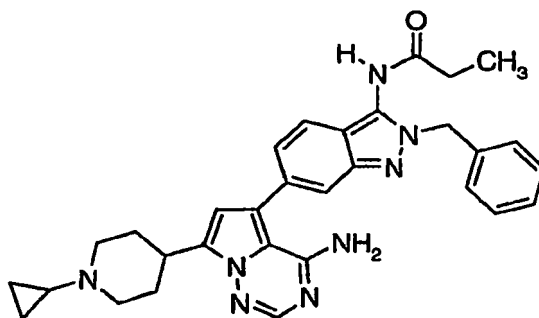
Ejemplo 312: Preparación de 4-[2-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-Indazol-6-il)pirrolo[2,1f][1,2,4]triazin-7-il]-etil]piperazin-2-ona



De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 310 y usando 2-oxopiperazina como el material de partida, se aislaron 18,7 mg (27,6%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,54 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 a 7,29 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,16 a 3,12 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). EN-EM m/z 467,2 [M+H]⁺, TR (min) = 2,05.

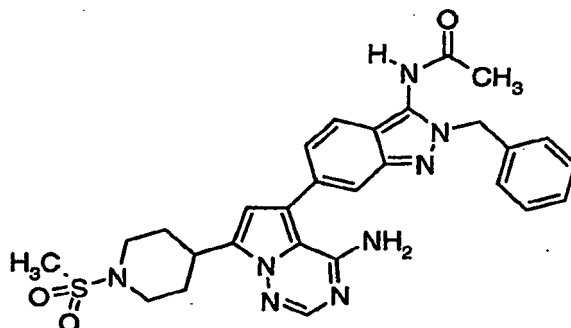
Ejemplo 313: Preparación de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 A una solución de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,228 mmol) en MeOH (2,3 ml) se le añadieron ácido acético (0,13 ml, 2,28 mmol, 10,0 equiv.), 3 Å de tamices moleculares (50 mg), [1-(etoxiciclopropil)-oxi]timetilsilano (0,28 ml, 1,37 mmol, 6,0 equiv.), y cianoborohidruro sódico (64,5 mg, 1,03 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,0 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El MeOH se retiró y el residuo se cristalizó en DCM-éter-hexano, proporcionando el compuesto del título (35,5 mg, 32,5%) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,34 a 7,29 (m, 2H), 7,27 a 7,21 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,12 a 3,00 (m, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,96 (d, 2H), 1,67 a 1,56 (m, 3H), 0,43 a 0,39 (m, 2H), 0,31 a 0,27 (m, 2H); EN-EM *m/z* 479,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,80.

Ejemplo 314: Preparación de N-{6-[4-Amino-7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-bencil-2H-indazol-3-il}-propionamida

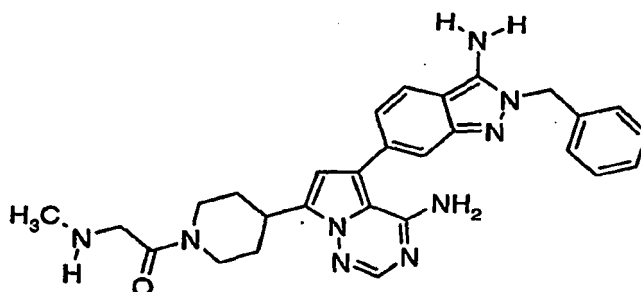
20 A una solución de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (100 mg, 0,228 mmol) en MeOH (2,3 ml) se le añadieron ácido acético (0,13 ml, 2,28 mmol, 10,0 equiv.), 3 Å de tamices moleculares (50 mg), [1-(etoxiciclopropil)-oxi]timetilsilano (0,28 ml, 1,37 mmol, 6,0 equiv.), y cianoborohidruro sódico (64,5 mg, 1,03 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,0 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Se recogieron las fracciones de un segundo pico diferente de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El MeOH se retiró y el residuo se cristalizó en DCM-éter-hexano, proporcionando el compuesto del título (2,1 mg, 1,7%) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 a 7,21 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,11 (dt, 1H), 3,05 a 3,00 (m, 2H), 2,44 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,98 a 1,95 (m, 2H), 1,67 a 1,58 (m, 3H), 1,12 (t, 3H), 0,44 a 0,39 (m, 2H), 0,31 a 0,27 (m, 2H); EN-EM *m/z* 535,7 [M+H]⁺, TR (min) 2,05.

Ejemplo 315: Preparación de *N*-{6-[4-Amino-7-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-bencil-2*H*-indazol-3-il}-acetamida

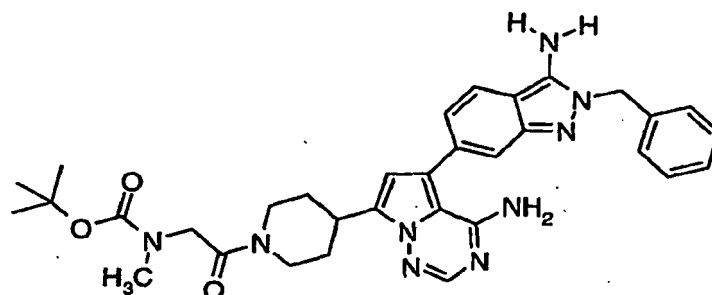


5 A una suspensión de 5-(3-Amino-2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (150 mg, 0,29 mmol) en DCE (2,9 ml) y piridina (0,29 ml) se le añadió cloruro de acetilo (20 μ l, 0,38 mmol, 1,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El MeOH se retiró y el residuo se cristalizó en DCM-hexano, proporcionando el compuesto del título (14 mg, 9%) en forma de un sólido. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 a 7,22 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,68 a 3,64 (m, 2H), 3,26 (dt, 1H), 2,92 a 2,86 (m, 5H), 2,16 a 2,07 (m, 5H), 1,77 a 1,73 (m, 2H); EN-EM m/z 559,4 $[M+H]^+$, TR (min) 2,39.

15 **Ejemplo 316: Preparación de 1-{4-[4-Amino-5-(3-amino-2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-2-metilamino-etanona**



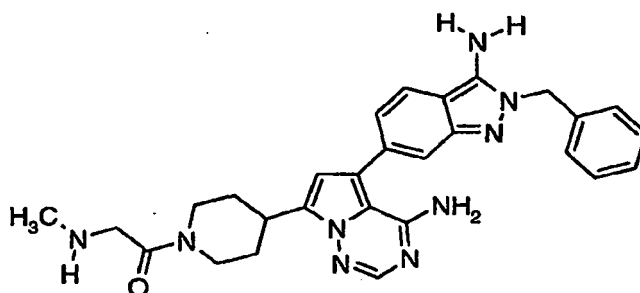
Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-{4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-metil-carbámico



20 A una solución agitada de *N*-*t*-BOC-sarcosina (44,0 mg, 0,233 mmol, 1,2 equiv.), ByPOP (120 mg, 0,27 mmol, 1,4 equiv.), y diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,58 mmol, 3,0 equiv.) en THF anhidro (1,9 ml) y DCE (1,0 ml) se le añadió 5-(3-amino-2-bencil-2*H*-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (85 mg, 0,194 mmol). La mezcla

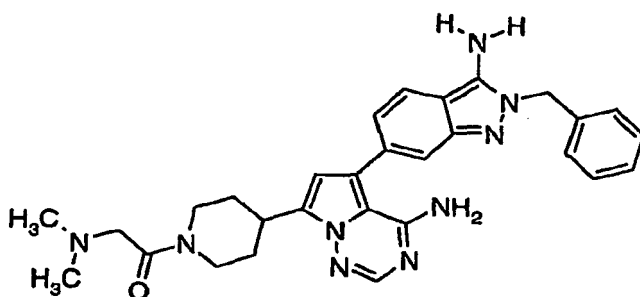
de reacción se agitó a 40 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 h y se enfrió a ta. La mezcla se enfrió y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (2,0 ml), y se añadió metóxido sódico 1,0 M en MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO® (gradiente de MeOH del 0 al 25%/EtOAc) y las fracciones que contenían el producto se concentraron. La trituración con DCM-hexano proporcionó 43,9 mg (37,2%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,34 a 7,29 (m, 2H), 7,27 a 7,14 (m, 3H), 7,15 (t, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,56 (s, 0,5H), 6,48 (s, 0,5H), 6,37 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,50 a 4,45 (m, 1H), 4,13 a 3,83 (m, 3H), 3,44 a 3,35 (m, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,78, a 2,70 (m, 4H), 2,07 a 2,04 (m, 2H), 1,66 a 1,51 (m, 2H), 1,35 (d, 9H); EN-EM *m/z* 610,0 [M+H]⁺, TR (min) 2,55.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

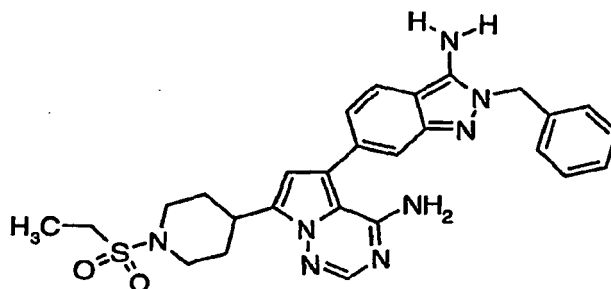


A una suspensión de éster terc-butílico del ácido (2-{4-[4-Amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-piperolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-metil-carbámico (30 mg, 0,049 mmol) en DCM anhidro (1,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla se vertió en EtOAc (75 ml), y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 25 ml), agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con DCM-hexano proporcionó el compuesto del título (24,7 mg, 98,5%) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,34 a 7,29 (m, 2H), 7,27 a 7,21 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (s ancho, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,42 a 3,27 (m, 3H), 3,13 (t, 1H), 2,76 a 2,66 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 a 1,99 (m, 3H), 1,68 a 1,49 (m, 2H); EN-EM *m/z* 510,1 [M+H]⁺, TR (min) 1,56.

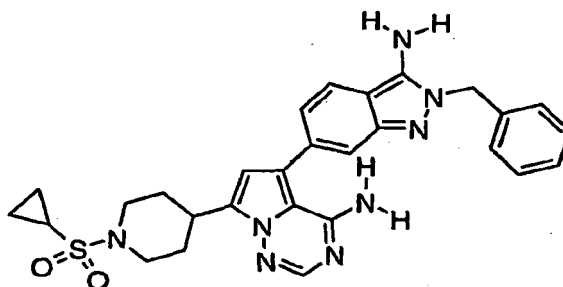
Ejemplo 317: Preparación de 1-(4-[4-Amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-piperolo[2,1f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il)-2-dimetilamino-etanona



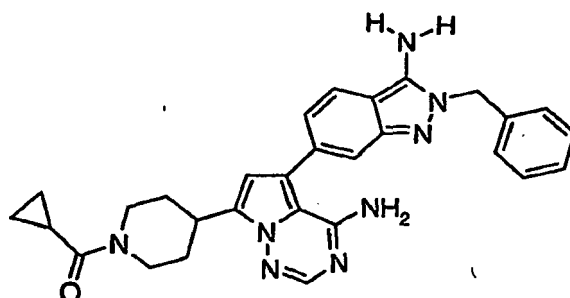
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 1 del Ejemplo 316 y usando clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina como el material de partida, se aislaron 59,1 mg (58,2%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,33 a 7,29 (m, 2H), 7,27 a 7,21 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,42 a 3,34 (m, 1H), 3,18 a 3,05 (m, 3H), 2,70 (t, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,03 (d, 2H), 1,70 a 1,63 (m, 1H), 1,54 a 1,47 (m, 1H); EN-EM *m/z* 524,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,91.

Ejemplo 318: Preparación de 5-(3-Amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

Se disolvió 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (100 mg, 0,228 mmol) en DMF anhidra (2,3 ml) y se trató con EtN(iPr)₂ (117 μ l, 0,68 mmol, 3,0 equiv.) seguido de la adición de cloruro de etanosulfonilo (31 μ l, 0,33 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre ISCO® eluyendo con MeOH del 0 al 20%/EtOAc. La cristalización en DCM-éter-hexano proporcionó el compuesto del título (52,8 mg, 43,6%) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 a 7,22 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,68 a 3,64 (m, 2H), 3,26 (dt, 1H), 2,92 a 2,86 (m, 5H), 2,16 a 2,07 (m, 5H), 1,77 a 1,73 (m, 2H); EN-EM *m/z* 531,7 [M+H]⁺, TR (min) 2,21.

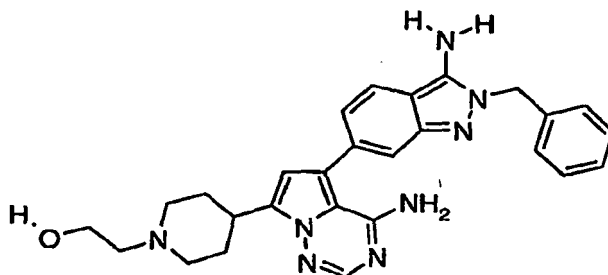
Ejemplo 319: Preparación de 5-(3-Amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 318 y usando cloruro de ciclopropilsulfonilo como el material de partida, se aislaron 35,2 mg (28,4%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,34 a 7,29 (m, 2H), 7,27 a 7,21 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,31 a 3,23 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,66 a 2,58 (m, 1H), 2,11 (d, 2H), 1,79 a 1,69 (m, 2H), 1,02 a 0,97 (m, 2H), 0,96 a 0,91 (m, 2H); EN-EM *m/z* 543,1 [M+H]⁺, TR (min) 2,36.

Ejemplo 320: Preparación de 4-[4-Amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il]-ciclopropil-metanona

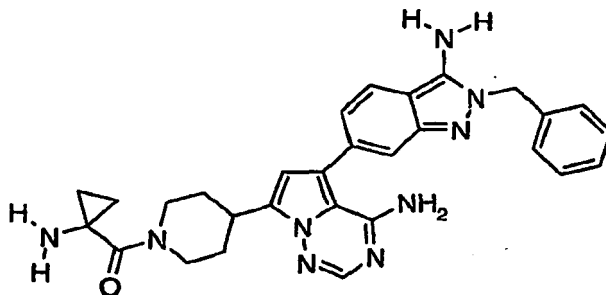
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 318 y usando cloruro del ácido ciclopropano carboxílico como el material de partida, se aislaron 35,6 mg (30,8%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,34 a 7,21 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,45 a 3,37 (m, 1H), 3,29 a 3,21 (m, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,10 a 1,96 (m, 3H), 1,70 a 1,48 (m, 2H), 0,86 a 0,67 (m, 4H); EN-EM *m/z* 507,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,25.

Ejemplo 321: Preparación de 2-{4-[4-Amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-etanol



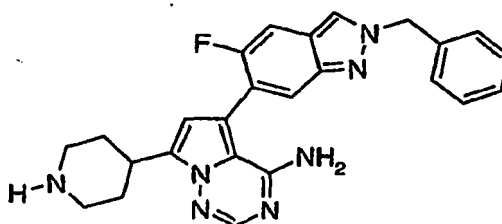
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 254 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como el material de partida, se aislaron 36,7 mg (41,6%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 a 7,20 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,37 (t, 1H), 3,50 (c, 2H), 3,10 a 3,01 (m, 1H), 2,96 (d, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,08 (t, 2H), 1,96 (d, 2H), 1,74 a 1,64 (m, 2H); EN-EM *m/z* 483,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,18.

Ejemplo 322: Preparación de {4-[4-Amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-(1-amino-ciclopropil)-metanona



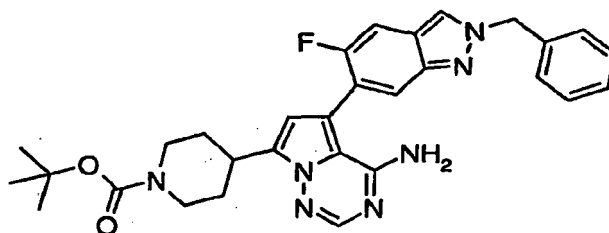
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 238 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina como el material de partida, se aislaron 50,6 mg (31,3%) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,34 a 7,22 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,43 (d, 2H), 3,43 a 3,36 (m, 1H), 2,95 (s ancho, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,60 (s ancho, 2H), 0,85 a 0,80 (m, 2H), 0,65 a 0,61 (m, 2H); EN-EM *m/z* 522,2 [M+H]⁺, TR (min) 1,83.

Ejemplo 323: Preparación de 5-(2-Bencil-5-fluoro-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



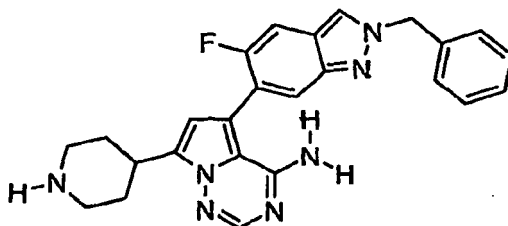
Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-5-(2-bencil-5-fluoro-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-

f[1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-carboxílico



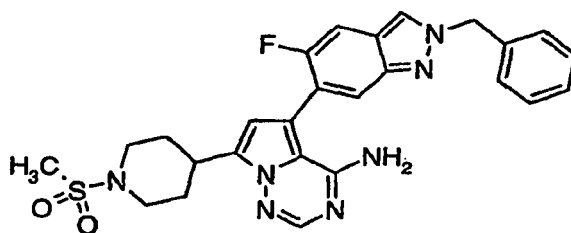
Al vial para microondas se le añadieron 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de
 5 terc-butilo (250 mg, 0,63 mmol), 2-bencil-5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (300 mg,
 0,85 mmol, 1,35 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0,063 mmol, 0,1 equiv.). Se añadió DMF
 anhídrico desgasificada (6,3 ml) seguido de una solución 2,0 M de carbonato sódico (1,0 ml). El vial se tapó y la
 reacción se irradió en un reactor de microondas a 180 °C durante 25 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con
 EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite® para retirar el exceso de paladio. El filtrado se lavó con salmuera
 10 acuosa al 50% (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO®
 (gradiente de elución de MeOH del 0 al 10%/DCM), dando el producto (309,7 mg, 68%) en forma de un aceite. RMN
¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 a 7,31 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,65
 (s, 2H), 4,23 a 4,17 (m, 2H), 3,48 a 3,39 (m, 1H), 2,95 (s ancho, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,72 a 1,59 (m, 2H), 1,47 (s,
 9H); EN-EM *m/z* 542,3 [M+H]⁺, TR (min) 3,10.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título



A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-5-(2-bencil-5-fluoro-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-
 15 f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-carboxílico (370 mg, 0,68 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3
 ml). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de N₂ durante 18 h y se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó
 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al
 20 vacío. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se
 recogieron, y el TFA del eluyente se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con
 acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó
 en DCM-éter-hexano, proporcionando el compuesto del título (166,4 mg, 55,1%) en forma de un sólido de color
 25 blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 a 7,54 (m, 5H), 6,63
 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,52 a 3,46 (m, 1H), 3,36 a 3,30 (m, 2H), 3,28 a 3,25 (m, 1H), 3,00 (dt, 2H), 2,25 (d, 2H), 1,92 a
 1,80 (m, 2H); EN-EM *m/z* 442,2 [M+H]⁺, TR (min) 2,08.

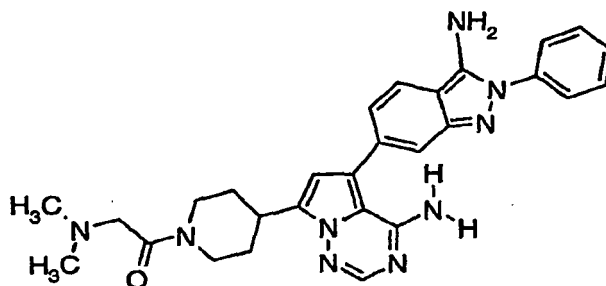
Ejemplo 324: Preparación de 5-(2-Bencil-5-fluoro-2H-indazol-6-il)-7-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



30 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 249 y usando 5-(2-bencil-5-fluoro-

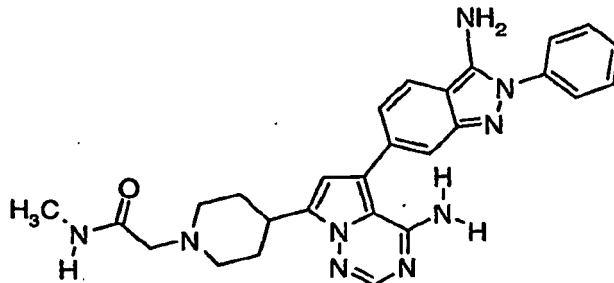
(26%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 a 7,71 (m, 2H), 7,59 a 7,54 (m, 2H), 7,46 a 7,42 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,29 a 3,22 (m, 1H), 2,93 a 2,87 (m, 5H), 2,14 (d, 2H), 1,82 a 1,72 (m, 2H); EN-EM m/z 503,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 2,16.

5 **Ejemplo 328: Preparación de 1-{4-[4-Amino-5-(3-amino-2-fenil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-2-dimetilamino-etanona**



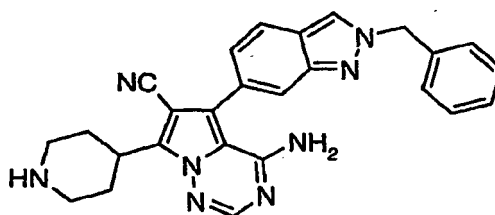
10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 316, etapa 1, y usando 5-(3-amino-2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina como materiales de partida, se aislaron 33,5 mg (37%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,47 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,43 a 3,35 (m, 1H), 3,18 a 3,01 (m, 3H), 2,68 (t, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,05 (d, 2H), 1,71 a 1,63 (m, 1H), 1,56 a 1,45 (m, 1H); EN-EM m/z 510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 0,24.

Ejemplo 329: Preparación de 2-{4-[4-Amino-5-(3-amino-2-fenil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-*N*-metil-acetamida

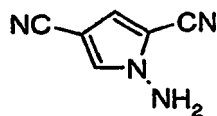


15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 298 y usando 5-(3-amino-2-fenil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina y 2-cloro-*N*-metilacetamida como materiales de partida, se aislaron 42,3 mg (38%) del producto deseado. RMN ^1H (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,81 a 7,78 (m, 2H), 7,70 a 7,67 (m, 2H), 7,61 (t, 2H), 7,53 a 7,49 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,26 a 3,19 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 2,11 (d, 2H), 1,97 a 1,87 (m, 2H); EN-EM m/z 496,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR (min) 1,25.

Ejemplo 330: Preparación de 4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo

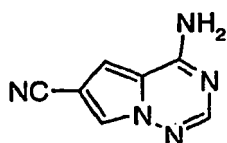


25 Etapas 1: Preparación de 1-amino-1H-pirrol-2,4-dicarbonitrilo



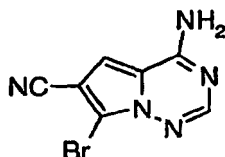
5 A una solución agitada de 2,4-diciano-pirrol (3,00 g, 25,6 mmol) en DMF (300 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 1,54 g, 38,4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió difenilfosfinil amino éster (8,96 g, 38,4 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente mientras se calentaba a 80 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró usando lavados de DCM. El filtrado se concentró a sequedad, proporcionando el producto deseado (2,00 g, 59%). LTQ CL-EM: $[M+H]^+$ 133,0, TR 0,96 min. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación 4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo



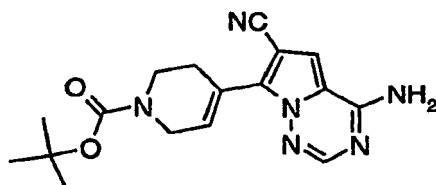
10 Se diluyeron 1-amino-1H-pirrol-2,4-dicarbonitrilo (3,00 g, 22,71 mmol), acetato de formamidina (22,71 g, 272,47 mmol) y K_2CO_3 (43,93 g, 317,88 mmol) en EtOH (105 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. Se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se después se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO®, proporcionando el
15 producto deseado (2,58 g, 71%). RMN 1H (400 MHz, $DMF-d_6$) δ 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,21 (s, 2H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 159,9, TR 1,21 min.

Etapa 3: Preparación de 4-amino-7-bromopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo



20 Se disolvió 4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo (1,89 g, 11,88 mmol) en DMF (38 ml) y se añadió *N*-bromosuccinimida (2,11 g, 11,88 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió EtOAc (100 ml) seguido de $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10% y Na_2CO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a sequedad. La trituración con acetona proporcionó 2,7 g (95,4%) del producto. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 238,3 & 240,2, TR 2,19 min.

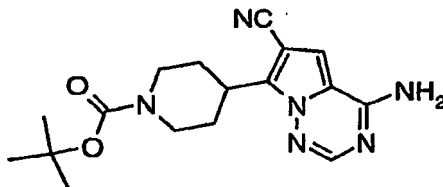
Etapa 4: Preparación de 4-(4-amino-6-cianopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



25 A la solución de 4-amino-7-bromopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo (1,00 g, 4,20 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,95 g, 6,30 mmol) en DMF (50 ml) y DME (6,9 ml) se le añadió carbonato sódico en agua (2 M, 6,3 ml). La mezcla se desgasificó durante 15 min. Se añadió un aducto de dicloro[bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)- CH_2Cl_2 (307 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C en
30 una atmósfera de nitrógeno durante una noche y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de Celite®, con lavado con EtOAc (100 ml) y después MeOH al 20%/DCM (100 ml). El filtrado se concentró a sequedad. La purificación con ISCO® (EtOAc al 20%/hexano y después EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,0 g,

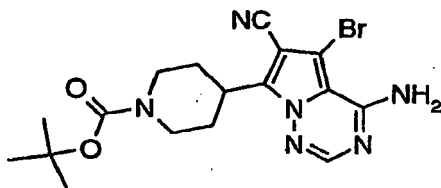
69,4%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 2H), 7,97, (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,38 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,41 (s, 9H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,2, TR 3,16 min.

Etapa 5: Preparación de 4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

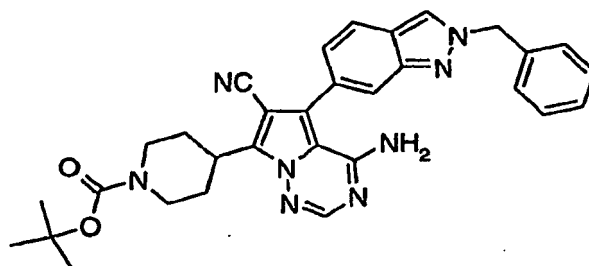


- 5 A una solución de 4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,47 mmol) en MeOH (32 ml) y EtOAc (16 ml) se le añadió Pd(OH) $_2$ (164 mg, 0,118 mmol) seguido de formiato de amonio (592 mg, 9,40 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 1,5 h y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml). El filtrado se concentró a sequedad. La purificación con ISCO® (EtOAc al 50%/Hexano) proporcionó el producto puro (56,6 mg, 35%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,12-4,04 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,1, TR 3,05 min.

Etapa 6: Preparación de 4-(4-amino-5-bromo-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

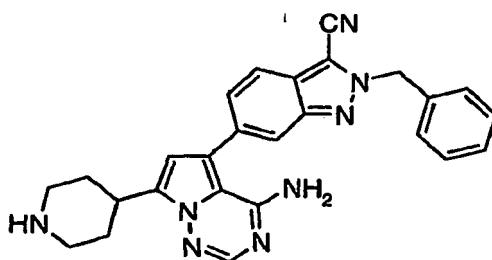


- 15 A la solución de 4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NBS (28,07 mg, 0,158 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad. La trituración con acetona proporcionó el producto (60 mg, 90%). RMN ^1H (400 MHz, DMF- d_6) δ 7,52 (s, 1H), 4,42-4,38 (m, 4H), 4,88-4,78 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 4H), 1,62 (s, 9H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,9% 422,9, CL-EM RT 3,24 min.
- 20 Etapa 7: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



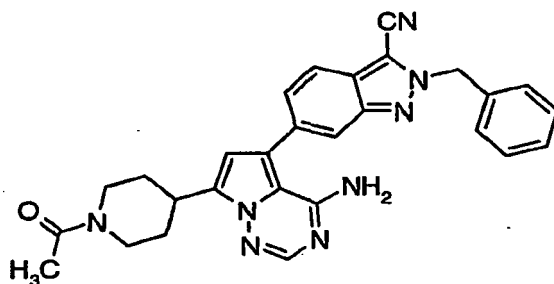
- A una solución agitada desgasificada de 4-(4-amino-5-bromo-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,182 mmol), 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (92,89 mg, 0,272 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,98 mg, 0,018 mmol) en DMF (4,25 ml), se le añadió una solución acuosa de Na $_2$ CO $_3$ (2 M, 0,272 ml). La reacción se calentó (microondas durante 15 min a 150 °C) y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 100% en hexanos, proporcionando el producto deseado (70,8 mg, 71%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,02-1,82 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549,2, TR 3,64 min.

Etapa 8: Preparación del compuesto del título



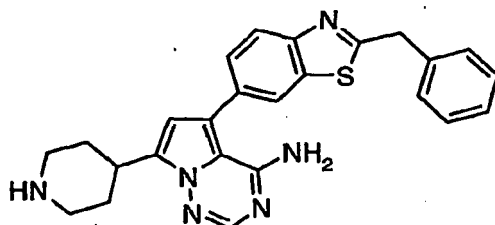
A una solución de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,148 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml). La reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla se hizo básica (pH 9) con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando NH₃ 2 N en MeOH/EtOAc, proporcionando el producto puro (60 mg, 91%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 449,2, TR 2,22 min.

10 **Ejemplo 331: Preparación de 6-[7-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-bencil-2H-indazol-3-carbonitrilo**

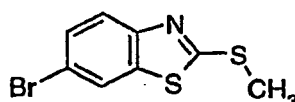


A una solución de 4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo (50 mg, 0,11 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (39 μl, 0,22 mmol) seguido de cloruro de acetilo (8,8 μl, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera, y se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO®, obteniendo el producto deseado (20 mg, 37%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,60-4,56 (m, 1H), 3,00-3,96 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,04-1,88 (m, 4H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 491,3, TR 2,83 min.

20 **Ejemplo 332: Preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

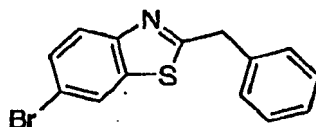


Etapas 1: Preparación de 6-bromo-2-(metiltio)-1,3-benzotiazol



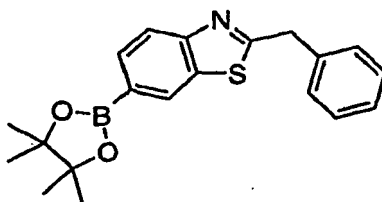
A la solución de 2-(metiltio)-1,3-benzotiazol (5,00 g, 27,58 mmol) en CHCl_3 (85 ml) en un baño de NaCl-hielo-agua se le añadió lentamente gota a gota bromo (4,24 ml, 82,8 mmol) seguido de ácido acético (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El sólido de color blanco se filtró y después se disolvió en EtOAc (200 ml). Se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. Se obtuvo el producto deseado (5,0 g, 70%). RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 2,79 (s, 3H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260,2 y 262,1, TR 3,65 min.

Etapa 2: Preparación de 2-bencil-6-bromo-1,3-benzotiazol



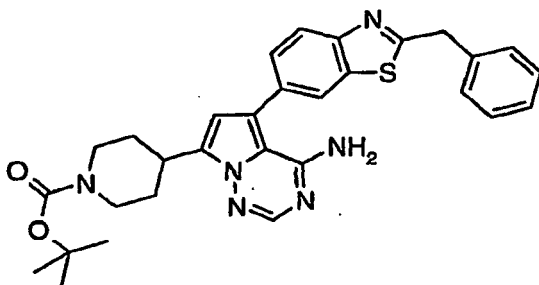
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-2-(metiltio)-1,3-benzotiazol (4,20 g, 16,14 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (186 mg, 0,161 mmol) y bromuro de bencilcinc (0,5 M en THF, 61,34 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. Se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 150 ml) y después con agua (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando EtOAc al 4% en hexano, obteniendo el producto deseado (1,50 g, 28%). RMN^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 4,44 (s, 2H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,2 & 306,1, TR 4,02 min.

Etapa 3: Preparación de 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzotiazol

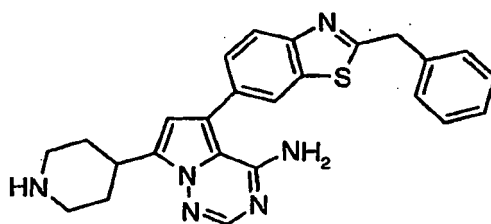


A la suspensión desgasificada de 2-bencil-6-bromo-1,3-benzotiazol (1,40 g, 4,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,61 g, 6,21 mmol) y acetato potásico (1,22 g, 12,43 mmol) en 1,4-dioxano (34 ml) se le añadió un aducto de 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II)-diclorometano (303 mg, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 7 h seguido de 90 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc, MeOH y DCM. El filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando EtOAc al 3% en hexano, obteniendo el producto deseado (0,92 g, 63%). RMN^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 1,22 (s, 12H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,3, TR 3,88 min.

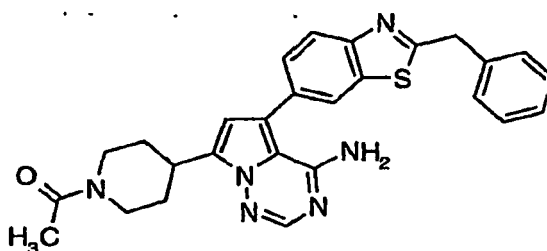
Etapa 4: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



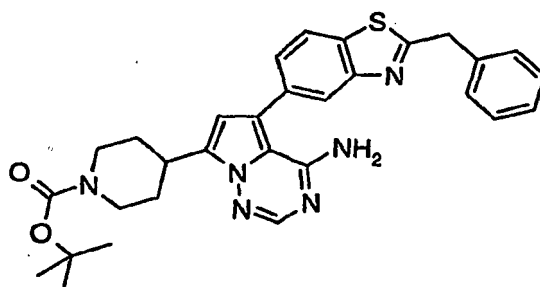
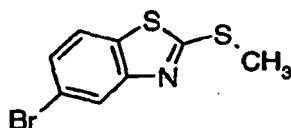
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 de la preparación del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzotiazol como material de partida, se aislaron 510 mg (87%) del producto deseado. RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541,1, TR 3,40 min.

Etapa 5: Preparación del compuesto del título

5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 de la preparación del Ejemplo 330 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida, se aislaron 80 mg (72,7%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,05 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48-7,36 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 441,2, TR 2,28 min.

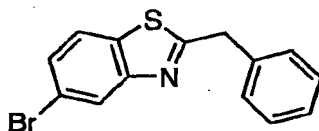
Ejemplo 333: Preparación de -7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6 il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 331 y usando 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y cloruro de acetilo como material de partida, se aislaron 27 mg (54,8%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 2H) CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 483,3, TR 2,76 min.

Ejemplo 334: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butiloEtapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(metiltio)-1,3-benzotiazol

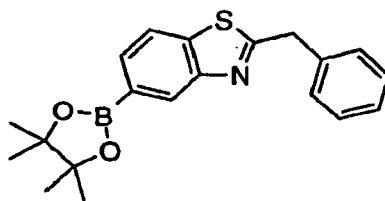
Una mezcla de 5-bromo-1,3-benzotiazol-2-tiol (3,0 g, 12,19 mmol), THF seco (44 ml), yodometano (0,80 ml, 12,80 mmol), KOH (0,68 g, 12,19 mmol) y bromuro de tetra-n-butilamonio (0,39 g, 1,2 mmol) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando EtOAc al 1-2% en hexano, obteniendo el producto deseado (2,4 g, 76%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 2,79 (s, 3H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 260,3 y 262,2, TR 3,82 min.

Etapa 2: Preparación de 2-bencil-5-bromo-1,3-benzotiazol



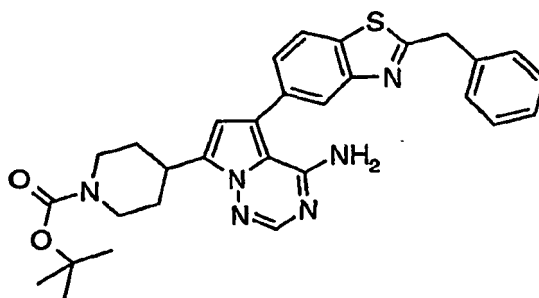
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la Etapa 2 de la preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y usando 5-bromo-2-(metiltio)-1,3-benzotiazol y bromuro de bencilcinc como material de partida, se aislaron 1,30 g (48%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40-7,18 (m, 5H), 4,44 (s, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 304,3 y 306,3, TR 5,16 min.

Etapa 3: Preparación de 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzotiazol

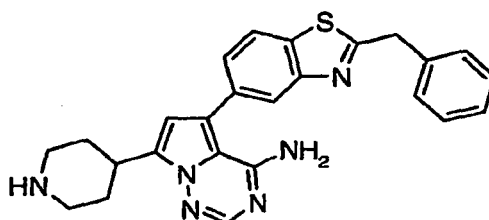


De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la Etapa 3 de la preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y usando 2-bencil-5-bromo-1,3-benzotiazol como material de partida, se aislaron 0,48 g mg (66%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 1,38 (s, 12H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 352,4, TR 4,25 min.

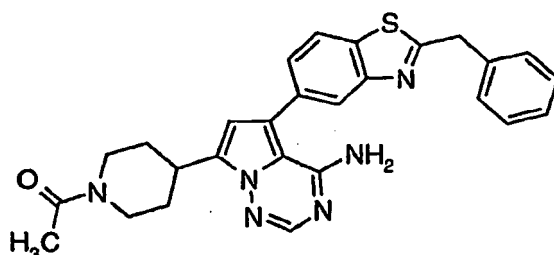
Etapa 4: Preparación del compuesto del título



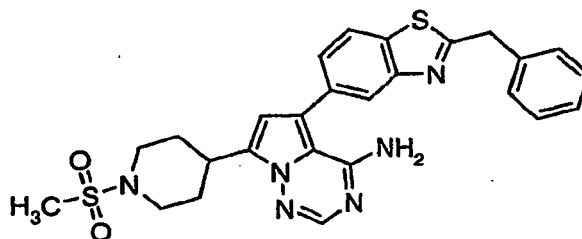
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 de la preparación del Ejemplo 330 y usando 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzotiazol y 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida, se aislaron 411 mg (95,6%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 7,49 (d, 1 H), 7,37-7,45 (m, 5 H), 6,59 (s, 1H), 4,49 (s, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 3,42 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2 H), 1,48 (s, 9H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 541,2, TR 3,37 min.

Ejemplo 335: Preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

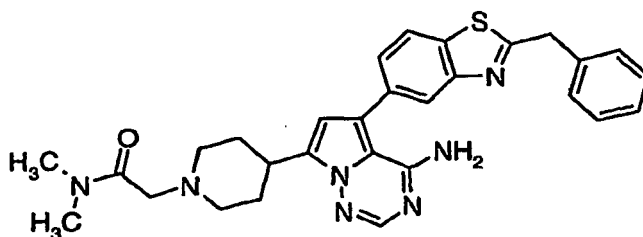
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 de la preparación del Ejemplo 330 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como el material de partida, se aislaron 240 mg (77%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43-7,36(m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 441,2, TR 2,25 min.

Ejemplo 336: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

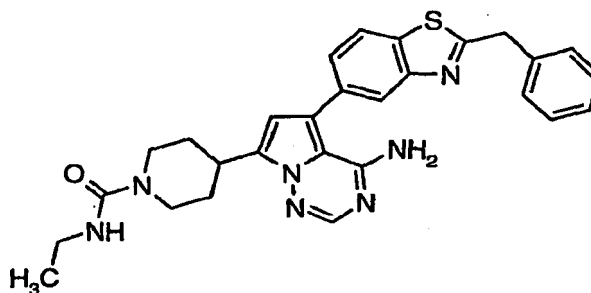
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 331 y usando 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y cloruro de acetilo como material de partida, se aislaron 17,5 mg (32%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (2H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43-7,36 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 483,2, TR 3,02 min.

Ejemplo 337: Preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-[1-(metilsulfonyl)-piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

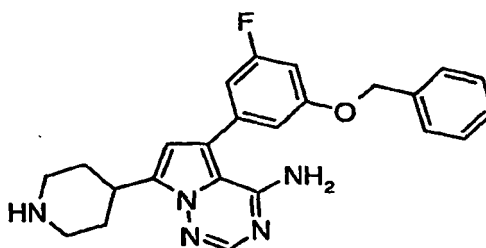
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 331 y usando 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y cloruro de metanosulfonylo como material de partida, se aislaron 20 mg (34%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 519,2, TR 3,13 min.

Ejemplo 338: Preparación de 2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}-*N,N*-dimetilacetamida

5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 355 y usando 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como material de partida, se aislaron 21,6 mg (36,2%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43-7,36 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 526,2, TR 2,30 min.

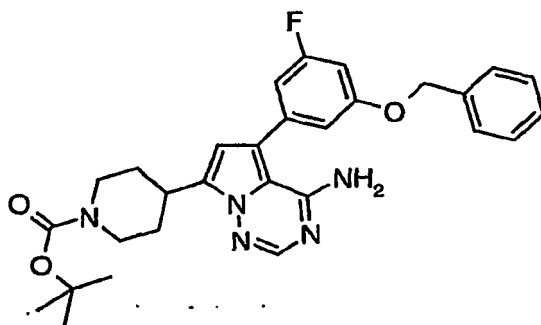
10 Ejemplo 339: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-*N*-etilpiperidin-1-carboxamida

15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 331 y usando 5-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y etilisocianato como material de partida, se aislaron 7 mg (12%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,18 (t, 3H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 512,1, TR 3,05 min.

Ejemplo 340: Preparación de 5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

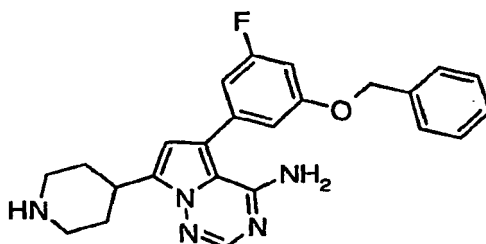
20

Etapas 1: Preparación de 4-[4-amino-5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



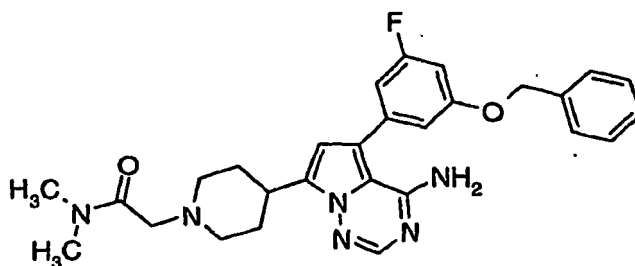
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 de la preparación del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido [3-(benciloxi)-5-fluorofenil](hidroximetil)borónico como material de partida, se aislaron 800 mg (76%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 518,2, TR 3,45 min.

Etapas 2: Preparación del compuesto del título

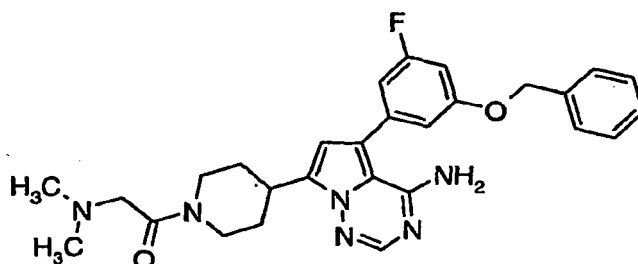


De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida, se aislaron 600 mg (99%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,92 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,52-3,38 (m, 3H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 418,3, TR 2,28 min.

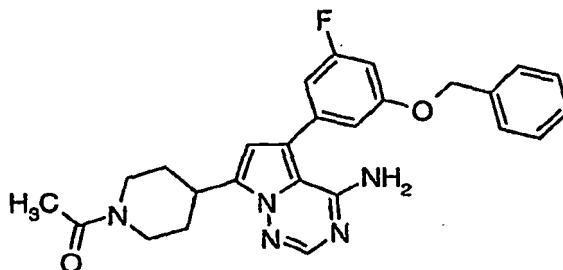
Ejemplo 341: Preparación de 2-(4-{4-amino-5-r3-(benciloxi)-5-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida



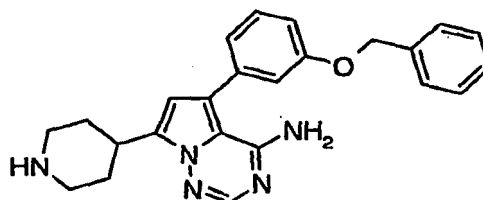
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 355 y usando 5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como material de partida, se aislaron 20 mg (17%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,89 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 503,9, TR 2,77 min.

Ejemplo 342: Preparación de 5-[3-(benciloxi-5-fluorofenil)-7-{1-[(dimetilamino)-acetil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

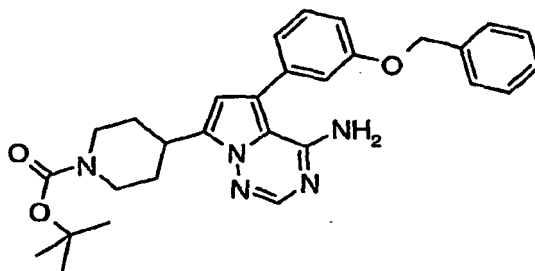
5 La solución de *N,N*-dimetilglicina (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (83 μ l, 0,48 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55 mg, 0,29 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (38,8 mg, 0,29 mmol) seguido de 5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se purificó por HPLC. Se aislaron 20 mg (17%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,91 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,76 (td, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,17 (s, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 503,3, TR 2,34 min.

Ejemplo 343: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 331 y usando 5-[3-(benciloxi)-5-fluorofenil]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y cloruro de acetilo como material de partida, se aislaron 20 mg (26%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,91 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,26 (td, 1H), 2,74 (td, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 460,4, TR 3,10 min.

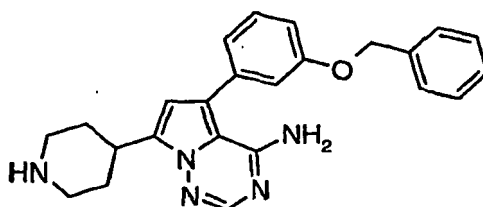
Ejemplo 344: Preparación de 5-[3-(benciloxi)fenil]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1: Preparación de 4-{4-amino-5-[3-(benciloxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



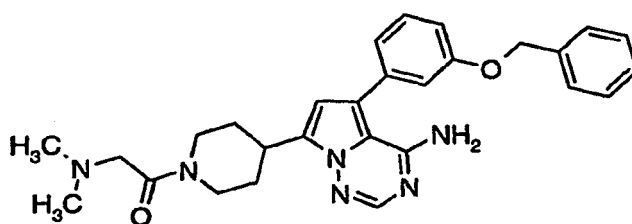
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (3-benciloxifenil)borónico como material de partida, se aislaron 300 mg (88%) del producto deseado. CL-EM m/z $[M+H]^+$ 500,2, TR 3,47 min.

5 Etapla 2: Preparación del compuesto del título



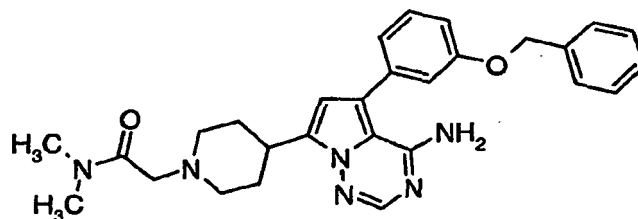
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la Etapa 8 del Ejemplo 295 y usando 4-(4-amino-5-[3-benciloxifenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 254 mg (88%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 3H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 400,2, TR 2,21 min.

Ejemplo 345: Preparación de 5-(3-benciloxifenil)-7-{1-[(dimetilamino) acetil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



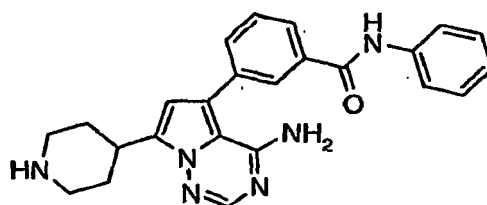
15 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 342 y usando 5-(3-benciloxifenil)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y *N,N*-dimetilglicina como material de partida, se aislaron 20 mg (24%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,90 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 485,3, TR 2,32 min.

20 **Ejemplo 346: Preparación de 2-(4-{4-amino-5-(3-benciloxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida**

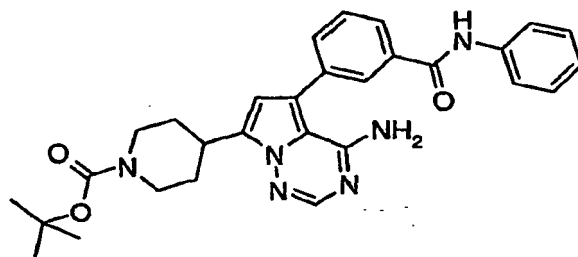


5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 355 y usando 5-(3-benciloxifenil)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida como material de partida, se aislaron 20 mg (23,6%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 485,2, TR 2,29 min.

Ejemplo 347: Preparación de 3-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][2,4]triazin-5-il)-N-fenilbenzamida

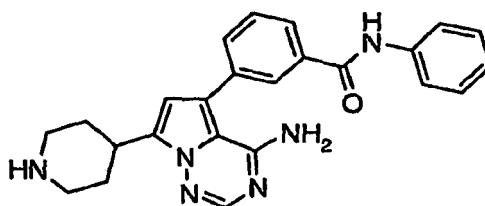


10 Etapa 1: Preparación de 4-{4-amino-5-[3-(anilincarbonil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido (3-fenilaminocarbonilfenil)borónico como material de partida, se aislaron 334 mg (96%) del producto deseado. CL-EM *m/z*[M+H]⁺ 513,2, TR 3,13 min.

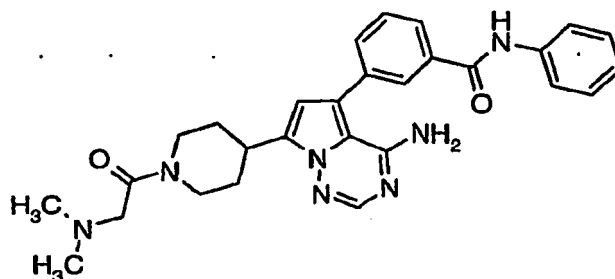
15 Etapa 2: Preparación del compuesto del título



De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 del Ejemplo 330 y usando 4-{4-amino-5-[3-(anilincarbonil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida, se aislaron 102 mg (43%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (s, 1H),

7,69-7,60 (m, 4H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,20-7,16 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,42 2,36 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 413,3, TR 1,86 min.

Ejemplo 348: Preparación de 3-(4-amino-7-[1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-*N*-fenilbenzamida

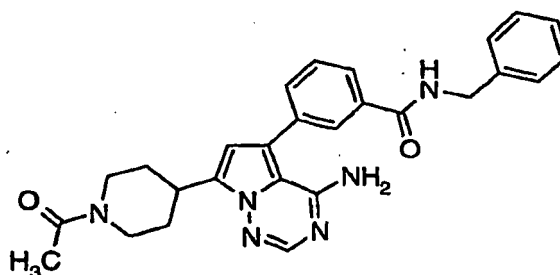


5

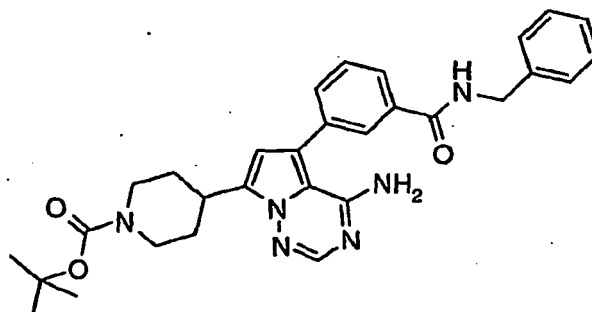
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 342 usando 3-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-*N*-fenilbenzamida y *N,N*-dimetilglicina como material de partida, se aislaron 10 mg (18%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 1H), 1,59-1,30 (m, 1H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 498,4, TR 2,11 min.

10

Ejemplo 349: Preparación de 3-[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-*N*-bencilbenzamida



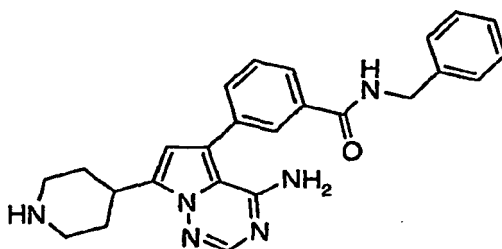
15 Etapa 1: Preparación de 4-(4-amino-5-[3-(bencilcarbamoyl)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y como material de partida, se aislaron 335 mg (93,5%) del producto deseado. CL-EM m/z $[M+H]^+$ 527,2, TR 3,05 min.

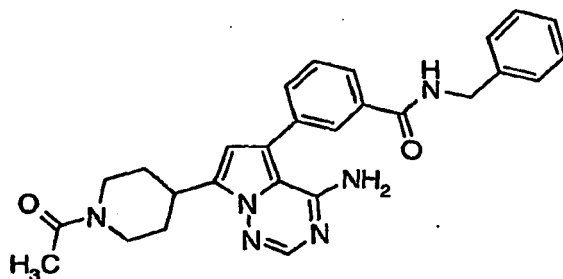
20

Etapa 2: Preparación de 3-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-*N*-bencilbenzamida



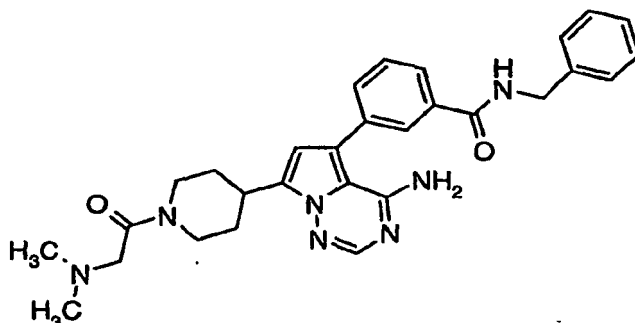
- 5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 del Ejemplo 330 y usando 4-{4-amino-5-[3-(benzylcarbamoyl)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 198 mg (82%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,61-3,51 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H); CL-EM *m/z*[M+H]⁺ 427,2, TR 0,57 min.

Etapas 3: Preparación del compuesto del título

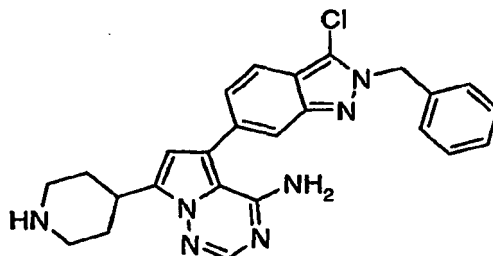
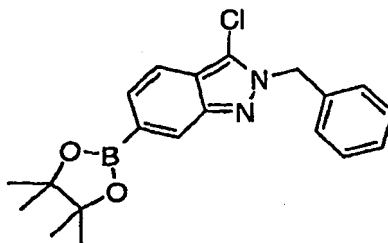


- 10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 331 y usando 3-(4-amino-7-piperidin-4-ylpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-benzilbenzamida y cloruro de acetilo como material de partida, se aislaron 20 mg (26,0%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,67-4,59 (m, 3H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,78 (td, 1H), 2,20-2,08 (m, 5H), 1,73-1,63 (m, 2H); CL-EM *m/z*[M+H]⁺ 469,3, TR 2,34 min.

- 15 **Ejemplo 350: Preparación de 3-{4-amino-7-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-N-benzilbenzamida**



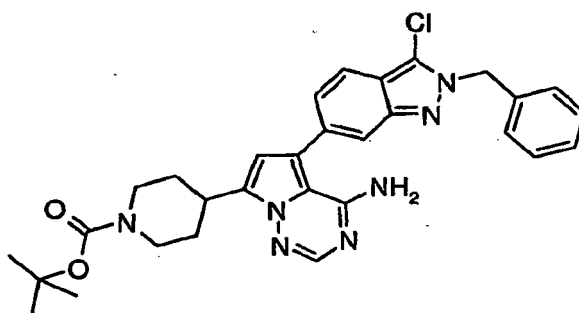
- 20 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 342 y usando 3-(4-amino-7-piperidin-4-ylpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-benzilbenzamida y *N,N*-dimetilglicina como material de partida, se aislaron 10 mg (18%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,62-4,57 (m, 3H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 5H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,78-1,59 (m, 2H); 512,3, CL-EM *m/z*[M+H]⁺ 512,3, TR 1,96 min.

Ejemplo 351: Preparación de 5-(2-bencil-3-cloro-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminaEtapa 1: Preparación de 2-bencil-3-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol

5

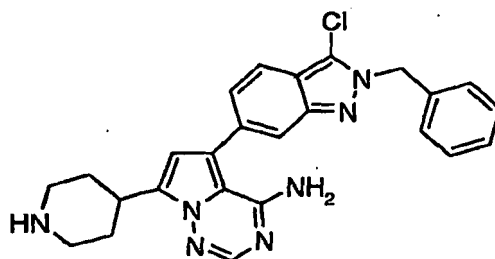
A una solución de 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (200 mg, 0,598 mmol) en THF (2 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (95,9 mg, 0,718 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 4 h, se enfrió a ta y después se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ISCO® usando un gradiente de EtOAc al 1-7% en hexano, proporcionando el producto deseado (180,1 mg, 82%). RMN ¹H (400 MHz, DMF-*d*₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 1,34 (s, 12H); CL-EM *m/z*[M+H]⁺ 369,2, TR 3,94 min.

10

Etapa 2: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-3-cloro-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

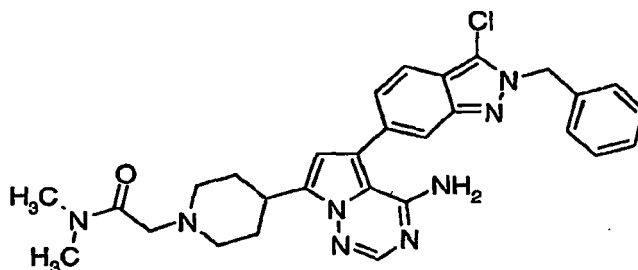
15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-bencil-3-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como material de partida, se aislaron 70 mg (56%) del producto deseado. - MS *m/z* [M+H]⁺ 558,3, TR 3,38 min.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título



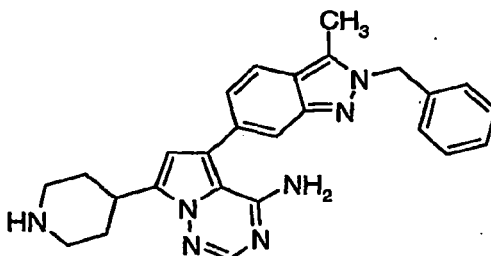
5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 del Ejemplo 330 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-3-cloro-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida, se aislaron 70 mg (95%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD δ 7,85 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,05-2,95 (m, 2H); CL-EM *m/z* [M+H]⁺ 458,4, TR 2,22 min.

Ejemplo 352: Preparación de 2-[4-[4-amino-5-(2-bencil-3-cloro-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

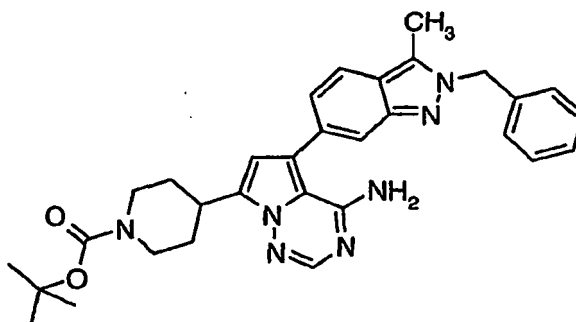


10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 355 y usando 5-(2-bencil-3-cloro-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida como material de partida, se aislaron 20 mg (24%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 6H), 6,60 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H); CL-EM *m/z*[M+H]⁺ 543,1, TR 2,32 min.

15 **Ejemplo 353: Preparación de 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

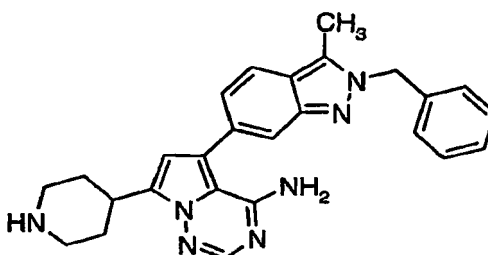


Etapa 1: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



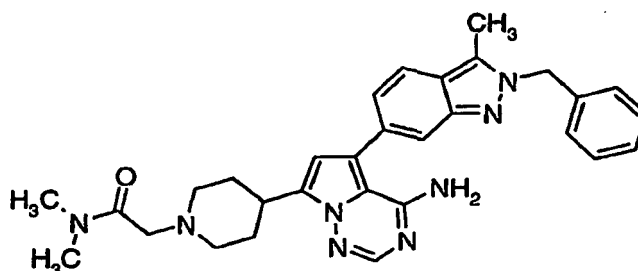
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 330 y usando 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-bencil-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como material de partida, se aislaron 70 mg (55%) del producto deseado. CL-EM m/z $[M+H]^+$ 538,3, TR 3,06 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título



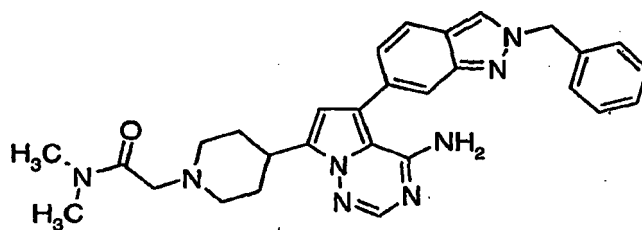
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 8 de la preparación del Ejemplo 330 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida, se aislaron 90 mg (93%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,60-3,47 (m, 3H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 438,2, TR 2,13 min.

Ejemplo 354: Preparación de 2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida



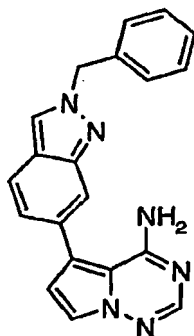
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 355 y usando 5-(2-bencil-3-metil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida como material de partida, se aislaron 20 mg (23,6%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 -7,25 (m, 3H), 7,19 -7,12 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H); CL-EM m/z $[M+H]^+$ 523,2, TR 2,19 min.

Ejemplo 355: Preparación de 2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida



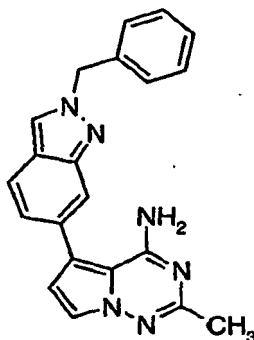
5 La suspensión de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (500 mg, 1,81 mmol) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (411 μ l, 2,36 mmol) seguido de 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (192 μ l, 1,42 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. El sólido de color blanco se filtró y después se purificó por ISCO® usando NH_3 2 N al 0-10% en MeOH/EtOAc. Se aislaron 313 mg (52,1%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,82-7,70 (m, 5H), 7,62-7,60 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,70-3,59 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,79-2,50 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H); CL-EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509,2, TR 2,09 min.

Ejemplo 356: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 Una mezcla agitada de 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,47 mmol), 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol (188 mg, 0,56 mmol), carbonato sódico (119 mg, 1,13 mmol), *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (54 mg, 0,04 mmol), y la reacción se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de
 15 reacción se filtró a través de Celite®, el lecho se lavó con metanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los extractos de diclorometano se lavaron con una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, después con salmuera, se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 61 mg (rendimiento del 38%) del sólido de color amarillo. RMN ^1H (CD_2Cl_2): δ 8,04 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,65 (d; 1 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 7,21 (dd, 1 H),
 20 6,77 (d, 1 H), 6,91 (s a, 2 H), 5,61 (s, 2 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 341 $[\text{M}+\text{H}]$. TR = 2,44 min.

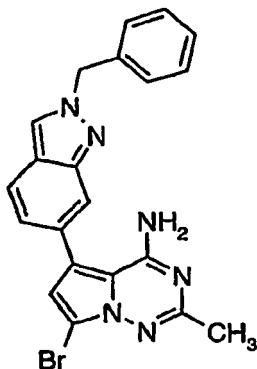
Ejemplo 357: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 356 y sustituyendo 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina por 5-bromo-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. RMN

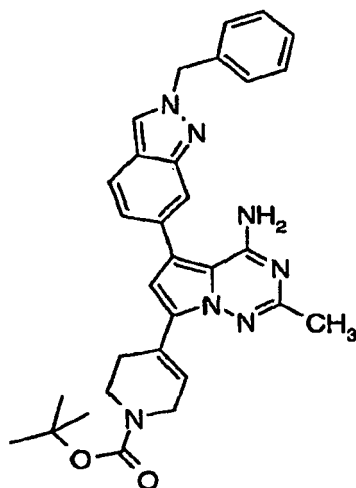
^1H (CD_2Cl_2): δ 8,04 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 7,20 (dd, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,0 (s a, 2 H), 5,80 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 355 [M+H]. TR = 2,63 min.

Ejemplo 358: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-bromo-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

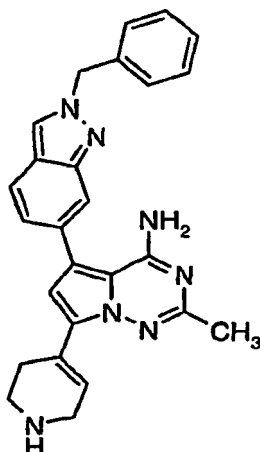


- 5 Una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (130 mg, 0,367 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió (-30 °C) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona (52,4 mg, 0,183 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 35 min, la mezcla se concentró al vacío y se purificó a través de MPLC (gradiente de hexanos/acetato de etilo), proporcionando 148 mg (93%) de un sólido de color arena. RMN ^1H (CD_2Cl_2): δ 8,04 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,40-7,31 (m, 5 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 5,52 (s a, 2 H), 2,41 (s, 3 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 433 [M+H]. TR = 2,88 min.
- 10

Ejemplo 359: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

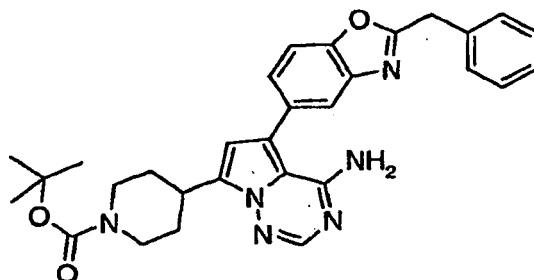


- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 1 del Ejemplo 1 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-bromo-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como un material de partida. RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,36 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,36-7,31 (m, 5 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 2,67 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 536 [M+H]. TR = 3,22 min.
- 20 **Ejemplo 360: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



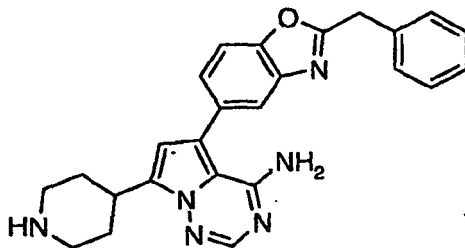
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 5 del Ejemplo 1 y sustituyendo 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metilpirrolo [2,1-f] [1,2,4]triazin-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,57 (m, 1 H), 7,81 (m, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,40-7,36 (m, 5 H), 7,17 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 2,69 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 436 [M+H]. TR = 2,07 min.

Ejemplo 361: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 4 del Ejemplo 1 y sustituyendo 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol por 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 7,88 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,42-7,20 (m, 6 H), 6,50 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 2,08 (d, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 525 [M+H]. TR = 3,30 min.

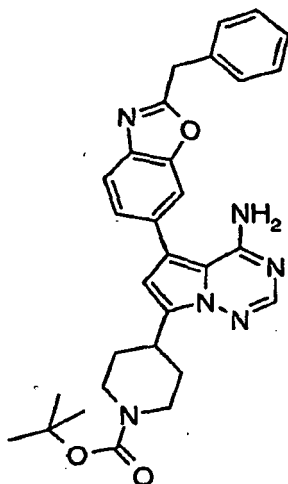
Ejemplo 362: Preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 5 del Ejemplo 1 y sustituyendo 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,88 (s, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,38-7,34 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,01 (d, 2 H), 2,62 (dd, 2 H), 1,91 (d, 2 H), 1,60-1,50 (m, 2 H). EM: CL/EM (+ien), m/z

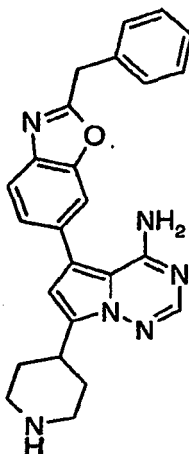
= 425 [M+H]. TR = 2,27 min.

Ejemplo 363: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



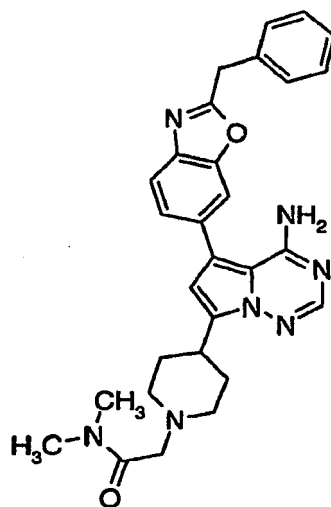
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 4 del Ejemplo 1 y sustituyendo 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol por 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 7,88 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,43-7,28 (m, 6 H), 6,51 (s, 1 H), 5,56 (s a, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 3,38 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,08 (dd, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 525 [M+H]. TR = 3,13 min.

10 **Ejemplo 364: Preparación de 5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



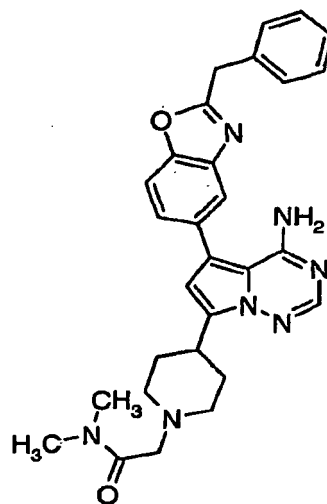
15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 5 del Ejemplo 1 y sustituyendo 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,41 (s a, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,41-7,34 (m, 5 H), 7,28 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,44-3,33 (m, 3 H), 3,08 (m, 2 H), 2,19 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 425 [M+H]. TR = 2,09 min.

Ejemplo 365: Preparación de 2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida



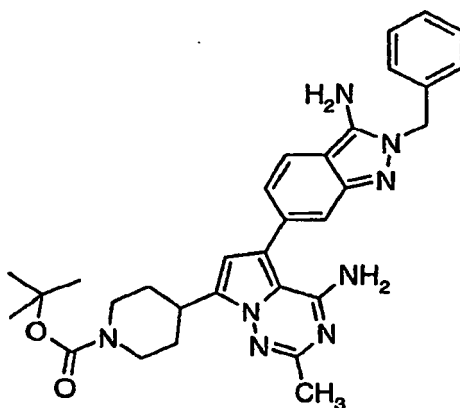
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 355 y sustituyendo 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina por 5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,85 (s, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,41-7,33 (m, 4 H), 7,28 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,43 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 510 [M+H]. TR = 2,15 min.

Ejemplo 366: Preparación de 2-(4-[4-amino-5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida



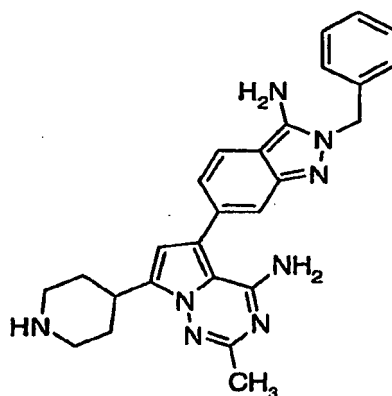
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 355 y sustituyendo 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina por 5-(2-bencil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,89 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,39-7,34 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,93 (m, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,20 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 510 [M+H]. TR = 2,18 min.

Ejemplo 367: Preparación de 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



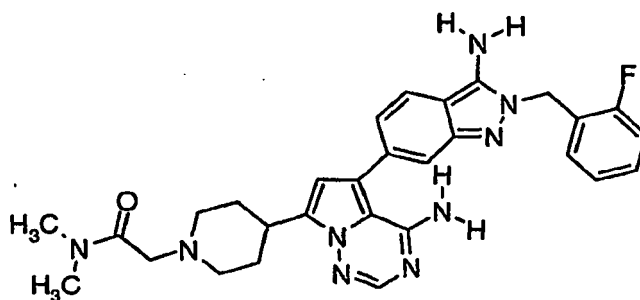
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 4 del Ejemplo 1 y sustituyendo 5-bromo-4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 5-bromo-4-(4-amino-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN ¹H (CD₂Cl₂): δ 7,56 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,35-7,21 (m, 5 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,80 (s a, 2 H), 5,80 (s, 2 H), 4,20 (m, 2 H), 4,0 (s, 2 H), 3,31 (m, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,09 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H). EM: CL/EM (+ien), m/z = 525 [M+H]. TR = 3,30 min.

Ejemplo 368: Preparación de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metil-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina)

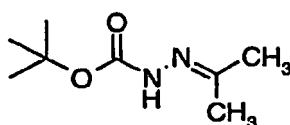


10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se describe para la etapa 5 del Ejemplo 1 y sustituyendo 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-2-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,71 (m, 1 H), 7,34-7,15 (m, 6 H), 6,73 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,36 (m, 2 H), 3,27 (m, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H); EM: CL/EM (+ien), m/z = 453 [M+H]. TR = 1,26 min.

15 **Ejemplo 369: Preparación de 2-(4-{4-amino-5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida)**

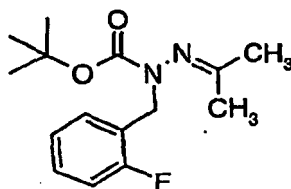


Etapa 1: Preparación de 2-isopropilidenhidrazinacarboxilato de terc-butilo



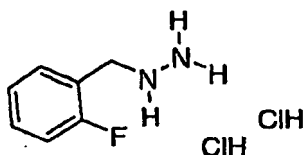
- 5 A una solución de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (25,1 g, 0,190 mol) en acetona (185 ml) se le añadieron sulfato de magnesio (6 g) y 12 gotas ácido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró, dando un sólido de color blanquecino (32 g, 98%) (usado en la siguiente etapa sin purificación adicional). CL-EM $[M+H]^+$ = 172,9, TR = 2,11 min.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-fluorobencil)-2-isopropilidenhidrazinacarboxilato de terc-butilo



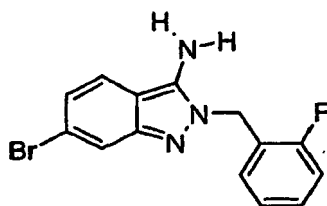
- 10 Se añadieron KOH en polvo (4,24 g, 75,48 mmol) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (1,97 g, 5,81 mmol) a una solución de 2-isopropilidenhidrazinacarboxilato de terc-butilo (10 g, 58,05 mmol) en tolueno (150 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, se calentó a 50 °C y se añadió lentamente 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (13,17 g, 69,68 mmol). La temperatura se aumentó a 80 °C, se mantuvo durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua hasta que el pH del lavado acuoso fue neutro. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando un aceite de color amarillo (17,11 g) usado para la siguiente etapa sin purificación adicional). CL-EM $[M+H]^+$ = 280,9, TR = 3,41 min.

Etapa 3: Preparación de diclorhidrato de (2-fluorobencil)hidrazina



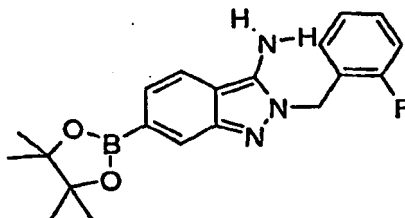
- 20 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (3 M, 60 .64 ml, 181,92 mmol) a una solución de 1-(2-fluorobencil)-2-isopropilidenhidrazinacarboxilato de terc-butilo (17 g, 60,64 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y se concentró. El residuo se recogió en tolueno, se concentró, después al residuo se le añadió éter, la suspensión se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro (12,2 g, 94%) se lavó con éter y se secó en la bomba de alto vacío. CL-EM $[M-2HCl]$ = 141,0, TR = 0,25 min.

Etapa 4: Preparación de 6-bromo-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-3-amina



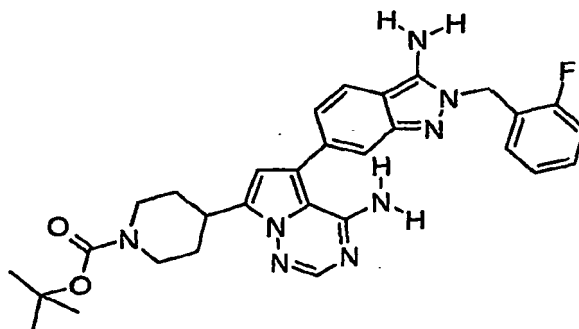
5 A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (3,19 g, 15,64 mmol) y diisopropilamina (13,16 ml, 93,86 mmol) en n-butanol (70 ml) se le añadió diclorhidrato de (2-fluorobencil)hidrazina (10 g, 46,93 mmol) y la suspensión muy espesa se calentó a 125 °C (la mezcla se convirtió en una solución turbia a 90 °C) durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido de color pardo claro resultante se recogió en DCM (60 ml), y la suspensión se agitó durante 15 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con muy poco DCM y hexanos y se secó en una bomba de alto vacío, dando el producto en forma de un sólido de color pardo claro (1,55 g, 31%). CL-EM [M+H]⁺ = 320,3, 322,3, TR = 2,33 min.

Etapa 5: Preparación de 2-(2-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-amina

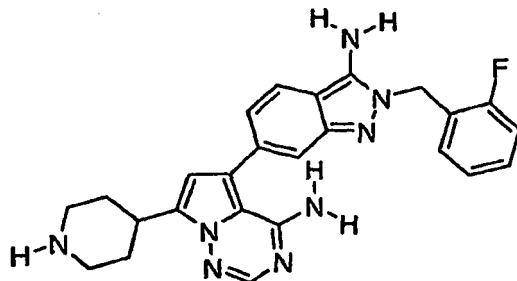


10 Una solución de 6-bromo-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-3-amina (1,5 g, 4,69 mmol), bis(pinacolato)-diboro (2,38 g, 9,37 mmol) y KOAc (2,76 g, 28,11 mmol) en DMSO (30 ml) se desgasificó durante 5 min, después se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH₂Cl₂ (0,12 g, 0,141 mmol), la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min, se calentó a 85 °C durante 2 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite® y se concentró para retirar acetato de etilo. El residuo se vertió en agua (200 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de Celite® que se aclaró con agua y después con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo al 20% en hexanos, la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro de color pardo se lavó con hexanos y se secó en la bomba (1,17 g, 68%). CL-EM [M+H]⁺ = 368,3, TR = 2,62 min.

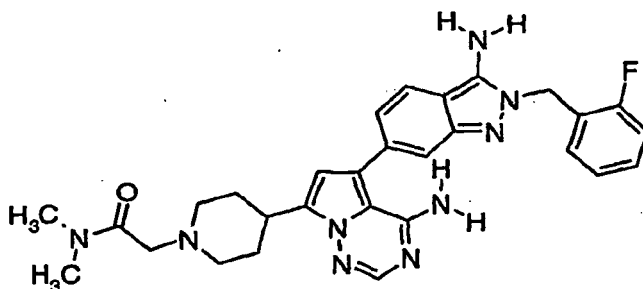
20 Etapa 6: Preparación de 4-{4-amino-5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



25 A una solución de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,26 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron 2-(2-fluorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-amina (0,695 g, 1,89 mmol), Na₂CO₃ sólido (0,4 g, 3,79 mmol) y agua (1,9 ml). La solución se desgasificó durante 10 min y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,146 g, 0,126 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 10 min más. La mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h 15 min y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 40-100% en hexanos. CL-EM [M+H]⁺ = 557,2, TR = 2,65 min.

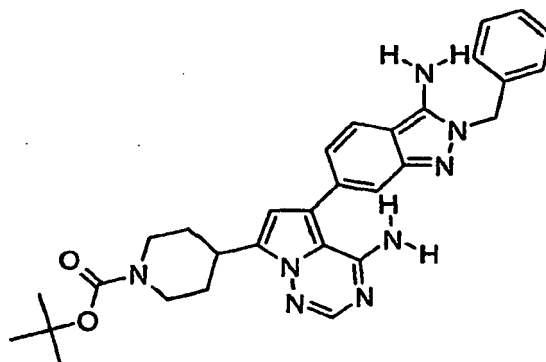
Etapa 7: Preparación de 5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

- 5 Se añadió cloruro ácido (2,11 ml, 4 M en 1,4-dioxano) a una solución de 4-{4-amino-5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,47 g, 0,844 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La torta de filtro se recogió en acetato de etilo/metanol (8:2) y a la suspensión se le añadió K₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla se agitó hasta que no se observó ningún sólido, después la fase orgánica se aisló, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó por HPLC (acetonitrilo del 2 al 80%), dando el producto (0,4 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71-7,80 (m, 2 H) 7,26-7,34 (m, 2 H) 7,05-7,16 (m, 2 H) 6,84-6,93 (m, 2 H) 6,56 (s, 1H) 5,50 (s, 2 H) 3,30-3,37 (m, 1 H) 3,15 (d, 2 H) 2,79 (dd, 2 H) 2,07 (d, 2 H) 1,65-1,77 (m, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 457,3, TR = 0,26 min.

Etapa 8: Preparación del compuesto del título

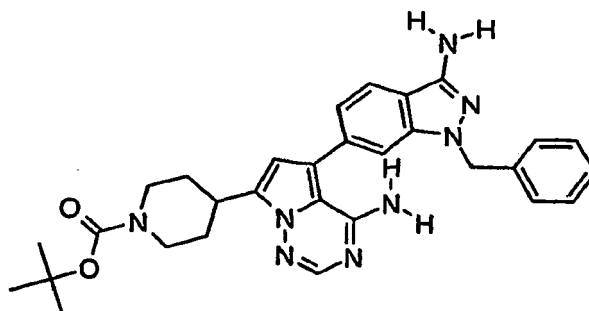
- 15 A una suspensión de 5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,1 g, 0,22 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,024 g, 0,2 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con metanol y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC (CH₃CN del 10 al 90%). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,87 (s, 1 H) 7,58 (d, 1 H) 7,11-7,35 (m, 5 H) 7,01 (d, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,50-5,55 (m, 4 H) 4,25 (s, 2 H) 2,90-3,30 (m, 11 H) 2,30 (dt, 2 H) 2,10 (d, 2 H) 1,83 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 542,3, TR = 0,31 min.
- 20 Los compuestos adicionales ilustrados a continuación se prepararon seleccionando los materiales de partida apropiados que están fácilmente disponibles y/o cuya síntesis se indica en el presente documento, y usando los procesos del procedimiento descrito en el presente documento, u otros procesos químicos convencionales conocidos en la técnica.

Ejemplo 370: Preparación de 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



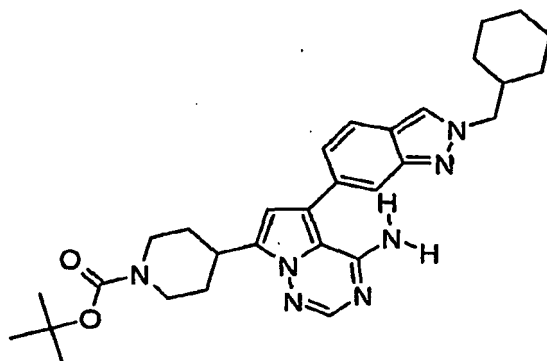
5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 6 del Ejemplo 369 y usando 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-amina como material de partida, se aislaron 520 mg (77%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81-7,66 (m, 2,H) 7,24-7,32 (m, 5 H) 6,90 (d, 1 H) 6,58(s, 1 H) 5,42 (m, 4 H) 4,22 (d, 2 H) 4,19 (s, 1 H) 3,31 (m, 1 H) 2,10 (d, 2 H) 1,65 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H). CL-EM [M+H]⁺ = 539,2, TR = 2,55 min.

10 **Ejemplo 371: Preparación de 4-[4-amino-5-(3-amino-1-bencil-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



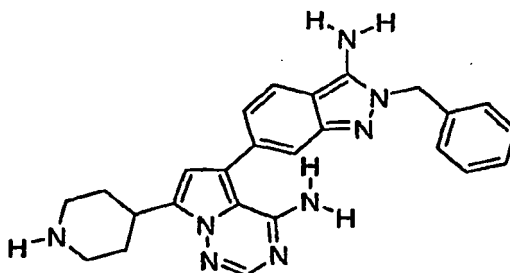
15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 6 del Ejemplo 369 y usando 1-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina como material de partida, se aislaron 120 mg (44%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,88 (s, 1 H) 7,65 (d, 1 H) 7,24-7,32 (m, 5 H) 7,13-7,23 (m, 4 H) 6,54 (s, 1 H) 4,21 (s, 2 H) 3,35-3,44 (m, 1 H) 2,91 (s, 2 H) 2,08 (s, 2 H) 1,65 (dd, 2 H) 1,46 (s, 9 H). CL-EM [M+H]⁺ = 539,0, TR = 2,86 min.

Ejemplo 372: Preparación de 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



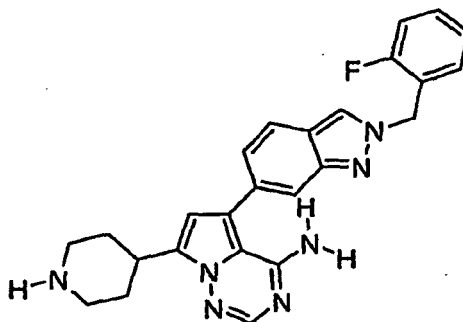
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 6 del Ejemplo 369 y usando 2-(ciclohexilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como material de partida, se aislaron 390 mg (75%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 530,2, TR = 3,31 min.

5 **Ejemplo 373: Preparación de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



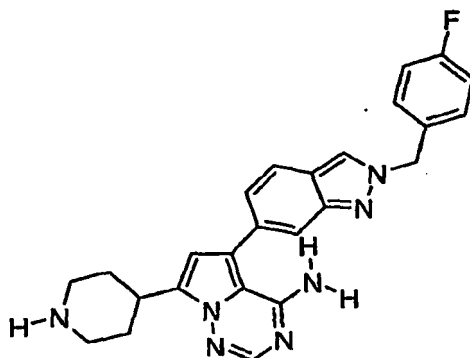
10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 130 mg (94%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,90 (m, 2 H) 7,12-7,39 (m, 7 H) 6,64 (s, 1 H) 5,40-5,45 (m, 2 H) 3,40-3,61 (m, 3 H) 3,12-3,23 (m, 2 H) 2,34-2,42 (m, 2 H) 1,85-2,03 (m, 2 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 439,3, TR = 0,25 min.

Ejemplo 374: Preparación de 5-[2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

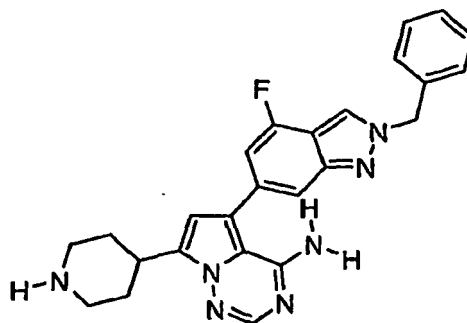


15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-[4-amino-5-[2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 430 mg (88%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1 H) 7,78-7,83 (m, 2 H) 7,63 (d, 1 H) 7,15-7,38 (m, 5 H) 6,58 (s, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 3,33-3,39 (m, 1 H) 3,09-3,19 (m, 2 H) 2,78 (td, 2 H) 2,08 (dd, 2 H) 1,64-1,76 (m, 2 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 442,2, TR = 2,04 min.

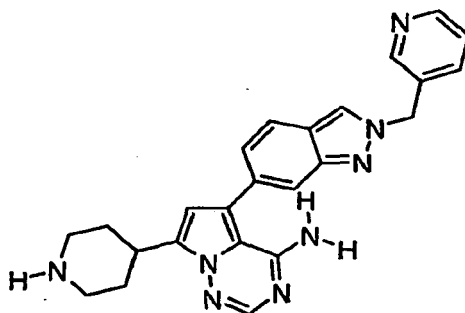
20

Ejemplo 375: Preparación de 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-{4-amino-5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 10 mg (21%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 442,2, TR = 1,05 min.

Ejemplo 376: Preparación de 5-(2-bencil-4-fluoro-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

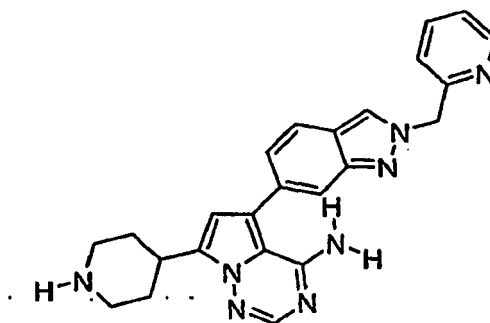
10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-4-fluoro-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 120 mg (76%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,33-7,45 (m, 7 H) 6,89 (d, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 5,65 (s, 2 H) 3,33-3,36 (m, .1 H) 3,09-3,19 (m, 2 H) 2,80 (td, 2 H) 2,08 (dd, 2 H) 1,69-1,77 (m, 2 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 442,3, TR = 1,14 min.

Ejemplo 377: Preparación de -7-piperidin-4-il-5-[2-piridin-3-ilmetil]-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

20 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-{4-amino-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 400 mg (113%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, 1 H) 8,51 (dd, 1 H)

8,49 (d, 1 H) 7,81-7,87 (m, 3 H) 7,64-7,66 (m, 1 H) 7,44 (ddd, 1 H) 7,25 (dd, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 5,75 (s, 2 H) 3,48-3,56 (m, 1 H) 3,13-3,23 (m, 2H) 2,39 (dd, 2 H) 2,34 (d, 2 H) 1,93-2,05 (m, 2 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 425,3, TR = 1,03 min.

Ejemplo 378: Preparación de 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

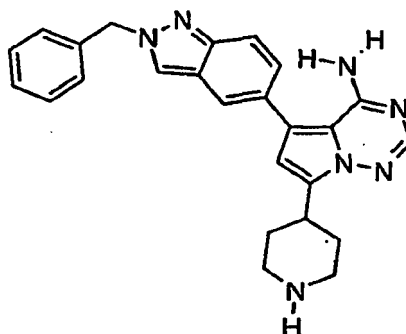


5

De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-(4-amino-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 370 mg (99%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 7,81-7,87 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,37 (ddd, 1 H) 7,25 (dd, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 5,78 (s, 2 H) 3,47-3,52 (m, 1 H) 3,13-3,23 (m, 2 H) 2,78-2,84 (m, 2 H) 1,93-2,05 (m, 2 H) 1,75 (dt, 2 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 425,3, TR = 1,18 min.

10

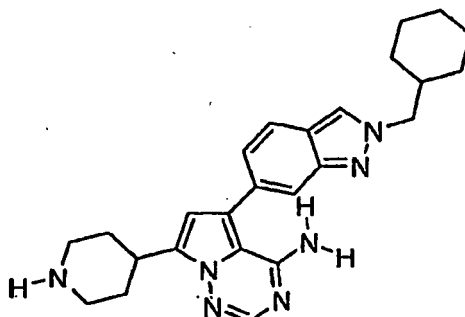
Ejemplo 379: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 7 del Ejemplo 369 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 100 mg (65%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, 1 H), 7,71-7,81 (m, 3 H), 7,25-7,45 (m, 6 H), 6,56 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,19 -3,45 (m, 3 H), 2,87-2,91 (m, 2 H), 2,13 (d, 2 H), 1,65 -1,79 (s, 2 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 425,3, TR = 1,18 min.

15

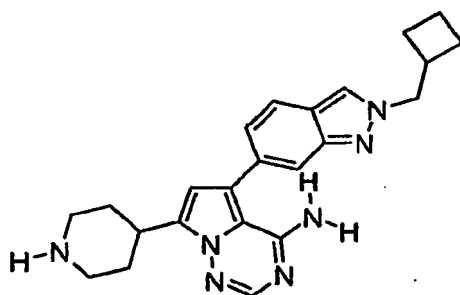
Ejemplo 380: Preparación de 5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



20

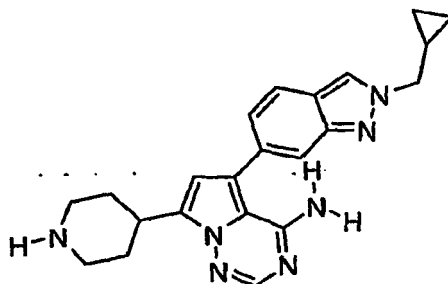
5 Se añadió TFA a una solución de 4-{4-amino-5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,472 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 4,5 h y se concentró. El residuo se recogió en DCM, se añadieron unas gotas de trietilamina y la mezcla se purificó usando un instrumento ISCO® (trietilamina al 1% y metanol al 10% en DCM). Las fracciones deseadas se concentraron y el residuo oleoso se purificó por HPLC (CH₃CN del 5 al 90%), dando el producto (20 mg, 9%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,83 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 4,29 (d, 2 H) 3,50-3,62 (m, 3 H) 3,19-3,22 (m, 2 H) 2,41 (d, 2 H) 1,98-2,11 (m, 3 H) 145-1,97 (m, 5 H) 0,89-1,36 (m, 5 H). CL-EM [M+H]⁺ = 430,4, TR = 0,99 min.

10 **Ejemplo 381: Preparación de 5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



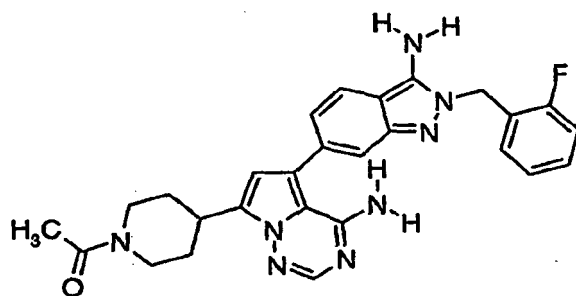
15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 380 y usando 4-{4-amino-5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida, se aislaron 20 mg (40%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,83 (dd, 1 H) 7,65 (d, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 4,28 (d, 2 H) 3,50-3,62 (m, 3 H) 3,19-3,22 (m, 2 H) 2,89-3,05 (m, 1 H) 2,41 (d, 2 H) 1,98-2,11 (m, 8 H). CL-EM [M+H]⁺ = 402,2, TR = 1,93 min.

Ejemplo 382: Preparación de 5-[2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



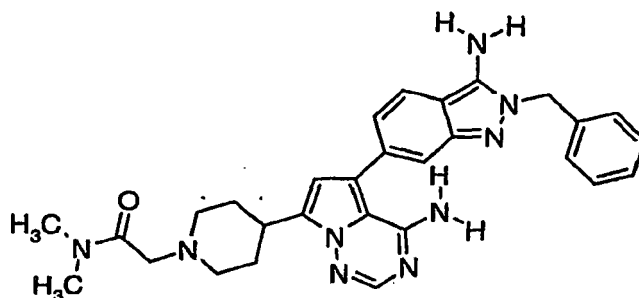
20 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 380 y usando 4-{4-amino-5-[2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida, se aislaron 10 mg (6%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H) 7,81-7,85 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 4,32 (d, 2 H) 3,41-3,55 (m, 3 H) 3,17-3,26 (m, 2 H) 2,36 (d, 2 H) 1,92-2,03 (m, 2 H) 1,41-1,47 (m, 1 H) 0,65-0,70 (m, 2 H) 0,51 (dt, 2 H) CL-EM [M+H]⁺ = 388,3, TR = 0,42 min.

25 **Ejemplo 383: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[3-amino-2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



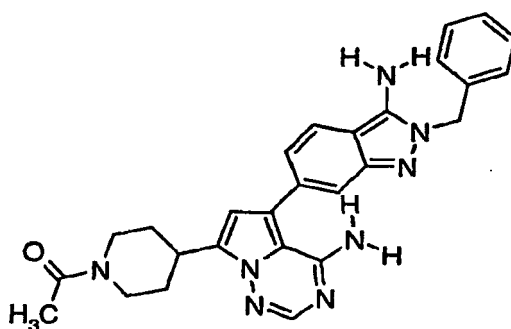
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 369 y usando y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de acetilo como material de partida, se aislaron 40 mg (41%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,87 (s, 1 H) 7,58 (d, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,29-7,37 (m, 1 H) 7,10-7,22 (m, 3 H) 6,99 (d, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 5,71 (a, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 4,70 (d, 1 H) 4,32 (a, 2 H) 3,91 (s, 1 H) 3,43-3,53 (m, 1 H) 3,21-3,31 (m, 1 H) 2,74 (d, 1 H) 1,99-2,22 (m, 5 H) 1,62-1,73 (m, 2 H) CL-EM [M+H]⁺ = 499,3, TR = 2,29 min.

Ejemplo 384: Preparación de 2-{4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]piperidin-1-yl}-*N,N*-dimetilacetamida



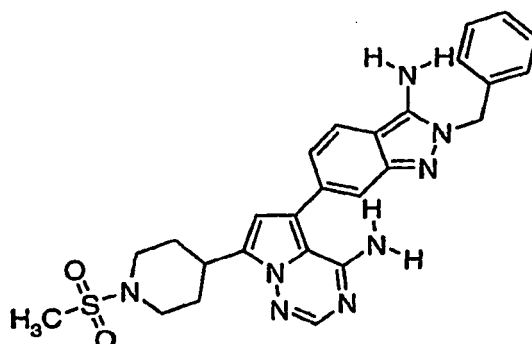
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 60 mg (41%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 524,3, TR = 1,36 min.

Ejemplo 385: Preparación de (1-acetilpiperidin-4-il)-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



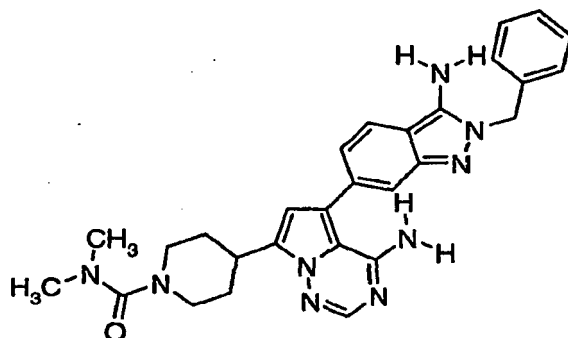
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de acetilo, se aislaron 20 mg (38%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 481,3, TR = 2,10 min.

Ejemplo 386: Preparación de 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

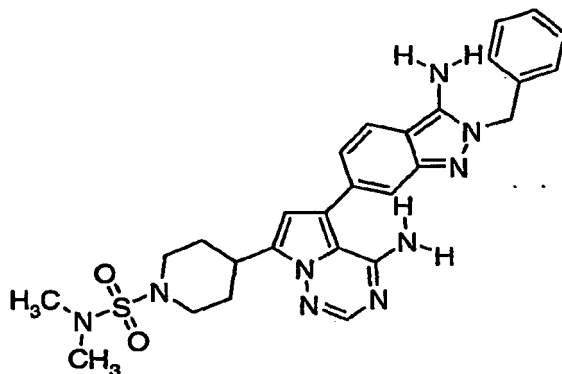


- 5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de metil sulfonilo como material de partida, se aislaron 10 mg (15%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,25-7,36 (m, 6 H) 6,93 (d, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 3,87 (d, 2 H) 3,31 (dt, 1 H) 2,94 (d, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,25 (d, 2 H) 1,87 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 517,3, TR = 2,21 min.

Ejemplo 387: Preparación de 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida



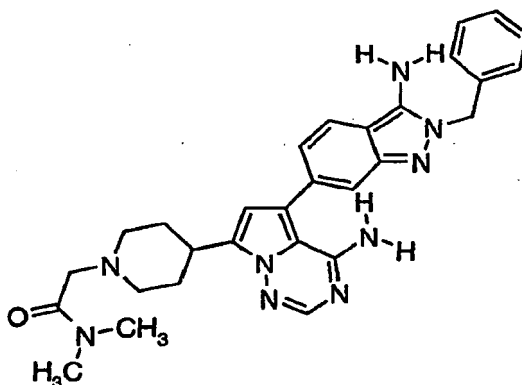
- 10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 40 mg (46%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (s, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,23-7,37 (m, 6 H) 6,96 (d, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 3,79 (d, 2 H) 3,41 (dt, 1 H) 3,01 (d, 2 H) 2,86 (s, 6 H) 2,16 (d, 2 H) 1,77 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 510,2, TR = 2,21 min.
- 15 **Ejemplo 388: Preparación 4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-*N,N*-dimetilpiperidin-1-sulfonamida**



De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-

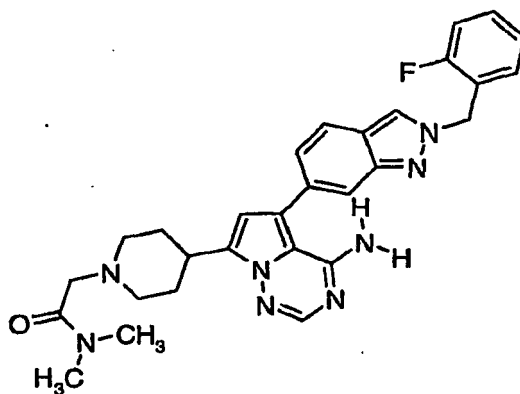
indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por cloruro de dimetilsulfonio como materiales de partida, se aislaron 50 mg (52%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (s, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,23-7,37 (m, 6 H) 6,81 (d, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,16 (s, 2 H, NH₂) 5,56 (s, 2 H, NH₂) 5,44 (s, 2 H) 3,74 (d, 2 H) 3,31 (dt, 1 H) 3,02 (d, 2 H) 2,82 (d, 6 H) 2,15 (d, 2 H) 1,78 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 546,3, TR = 2,29 min.

Ejemplo 389: Preparación 2-{4-[4-amino-5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida



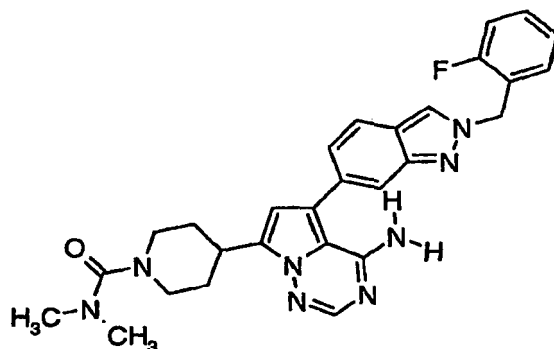
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(3-amino-2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 30 mg (31%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (s, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,20-7,33 (m, 6 H) 6,93 (d, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,49 (s, 2 H) 3,12-3,31 (m, 3 H) 2,94-3,11 (m, 8 H) 2,31 (dt, 2 H) 2,10 (d, 2 H) 1,87 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 524,3, TR = 1,35 min.

Ejemplo 390: Preparación 4-{4-amino-5-[2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamida



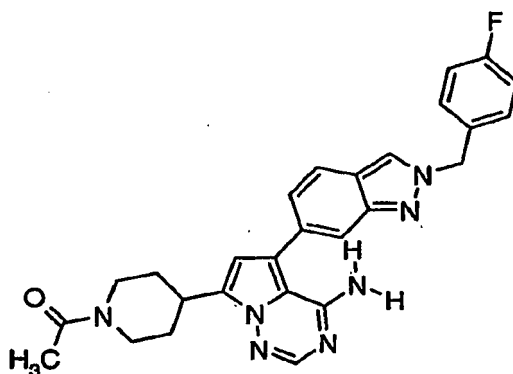
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 30 mg (31%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1 H) 7,77-7,81 (m, 2 H) 7,62 (d, 1 H) 7,16-7,40 (m, 5 H) 6,59 (s, 1 H) 5,69 (s, 2 H) 2,93-3,30 (m, 11 H) 2,30 (td, 2 H) 2,09 (s, 2 H) 1,87 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 527,3, TR = 2,01 min.

Ejemplo 391: Preparación 4-{4-amino-5-[2-(2-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida



5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(2-fluorobenzil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 30 mg (31%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1 H) 7,77-7,82 (m, 2 H) 7,63 (d, 1 H) 7,15-7,41 (m, 5 H) 6,59 (s, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 3,79 (d, 1 H) 3,39-3,42 (m, 1 H) 2,99 (td, 2 H) 2,85 (s, 6 H) 2,12 (d, 2 H) 1,70-1,81 (m, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 513,2, TR = 2,54 min.

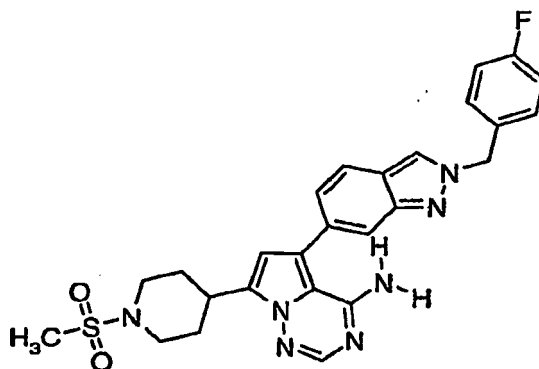
Ejemplo 392: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 30 mg (55%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 7,32-7,40 (m, 2 H) 7,19 (d, 1 H) 7,03-7,10 (m, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 4,63 (d, 1 H) 4,00 (d, 1 H) 3,45 (tt, 1 H) 3,25 (td, 1 H) 2,75 (td, 1 H) 2,07-2,18 (m, 5 H) 1,62-1,72 (m, 2 H).

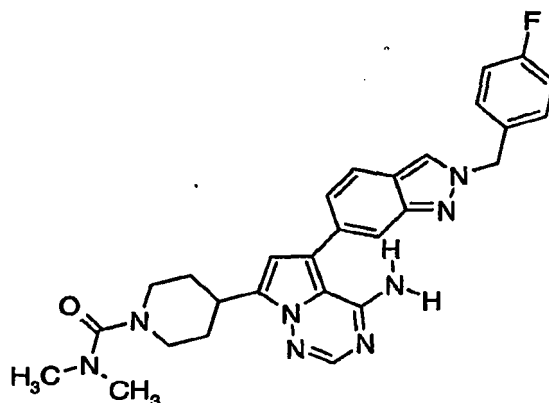
15

Ejemplo 393: Preparación de 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



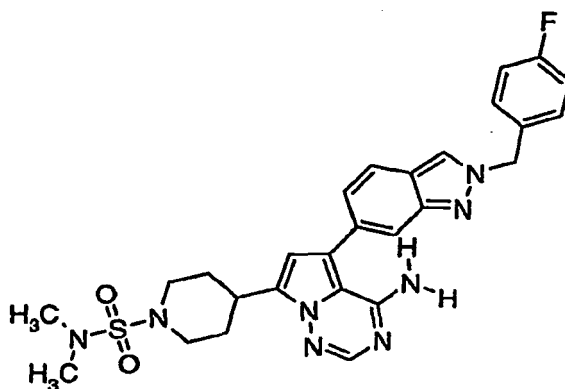
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de metano sulfonilo como materiales de partida, se aislaron 3,2 mg (7%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,91 (d, 1H) 7,35-7,44 (m, 3H) 7,17 (dd, 2H) 6,88 (s, 1H) 5,75 (s, 2H) 2,42-2,68 (m, 3H) 3,00 (d, 1H) 2,86 (d, 1H) 2,71 (s, 3H) 2,37 (d, 5H) 2,02-2,19 (m, 2H). CL-EM [M+H]⁺ = 520,3, TR = 2,62 min.

Ejemplo 394: Preparación de 4-{4-amino-5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida



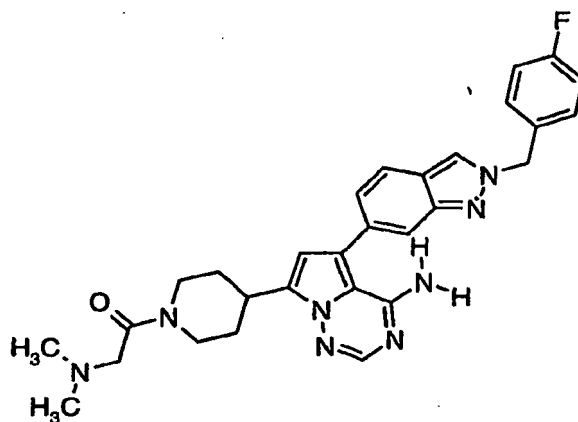
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 20 mg (49%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,05 (s, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,78 (d, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,33-7,39 (m, 2H) 7,24 (dd, 1H) 7,10 (ddd, 2H) 6,59 (s, 1H) 5,61 (s, 2H) 3,79 (d, 2H) 3,38-3,47 (m, 1H) 2,97 (td, 2H) 2,84 (s, 6H) 2,17 (d, 1H) 2,14 (s, 1H) 1,76-1,71 (m, 2H). CL-EM [M+H]⁺ = 513,1, TR = 2,57 min.

Ejemplo 395: Preparación de 4-{4-amino-5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-*N,N*-dimetilpiperidin-1-sulfonamida

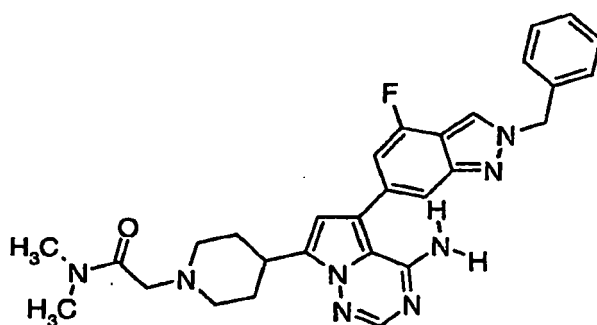


De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilsulfonilo como materiales de partida, se aislaron 20 mg (46%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1H) 7,91 (s, 1H) 7,78 (d, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,33-7,38 (m, 2H) 7,24 (dd, 1H) 7,10 (ddd, 2H) 6,62 (s, 1H) 5,61 (s, 2H) 3,81 (d, 2H) 3,39 (m, 1H) 3,05 (td, 2H) 2,85 (s, 6H) 2,18 (d, 1H) 2,15 (s, 1H) 1,87-1,79 (m, 2H). CL-EM [M+H]⁺ = 549,3, TR = 2,74 min.

25

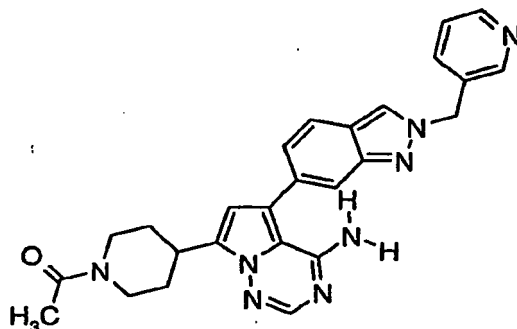
Ejemplo 396: Preparación de 7-{1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-4-il}-5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 20 mg (40%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,38 (dd, 2 H) 7,22 (d, 1 H) 7,08 (t, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,05 (d, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,30 (dd, 2 H) 2,12 (d, 2 H) 1,87-1,77 (m, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 527,2, TR = 2,14 min.

Ejemplo 397: Preparación de 7-{1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-4-il}-5-[2-(4-fluorobencil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

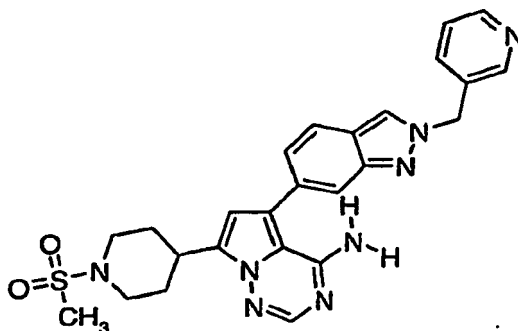
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-(2-bencil-4-fluoro-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 40 mg (43%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,19-7,38 (m, 5 H) 6,87 (d, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 2,92-3,31 (m, 11 H) 2,21 (td, 2 H) 2,02 (dd, 2 H) 1,69-1,82 (m, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 527,4, TR = 2,09 min.

Ejemplo 398: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



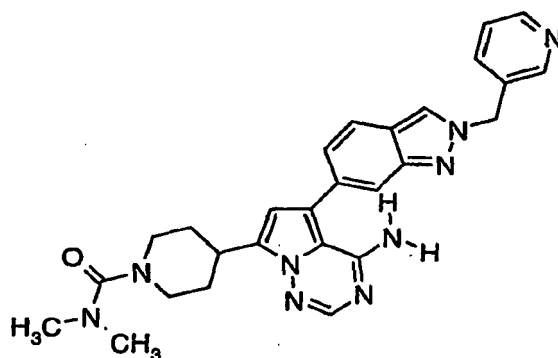
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 20 mg (40%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1 H) 7,47-7,87 (m, 2 H) 7,82-7,86 (m, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 7,43 (dd, 1 H) 7,26 (d, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 5,75 (s, 2 H) 4,76 (dd, 1 H) 4,02 (dd, 1 H) 3,21-3,50 (m, 2 H) 2,82 (dd, 1 H) 2,1,4-2,26 (m, 5 H) 1,88 (dt, 2H). CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 467,4, TR = 0,44 min.

Ejemplo 399: Preparación de 7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-5-[2-piridin-3-ilmetil]-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



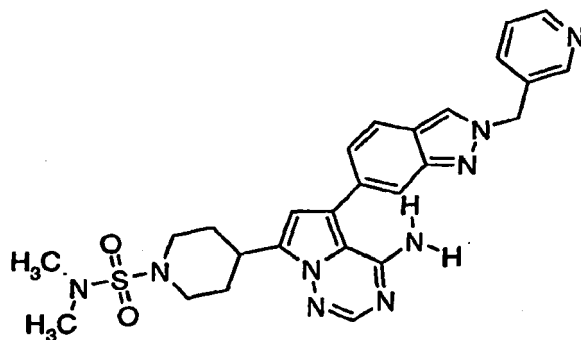
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de metano sulfonilo como materiales de partida, se aislaron 50 mg (60%) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,35 (s, 1 H), 7,65-7,84 (m, 4 H) 7,41 (dd, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 3,84 (d, 2 H) 3,34 (m, 1 H) 2,85-2,96 (m, 5 H) 2,24 (dd, 2 H) 1,87 (dt, 2 H). CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 503,3, TR = 0,75 min.

Ejemplo 400: Preparación de 4-{4-amino-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida



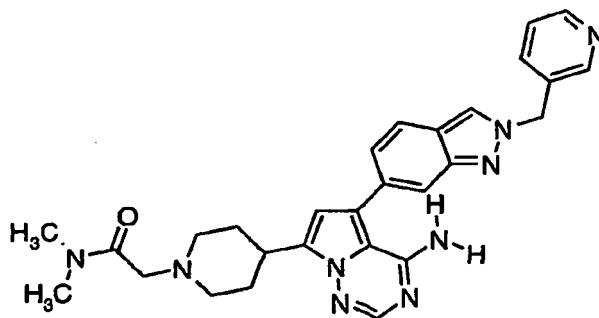
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamoilo como material de partida, se aislaron 50 mg (65%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 7,75-7,80 (m, 3 H) 7,63 (s, 1 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,71 (s, 2 H) 3,76 (d, 2 H) 3,34 (m, 1 H) 2,94 (dd, 2 H) 2,84 (s, 6 H) 2,06 (dd, 2 H) 1,73 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 496,4, TR = 1,08 min.

Ejemplo 401: Preparación de 4-(4-amino-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-1-sulfonamida



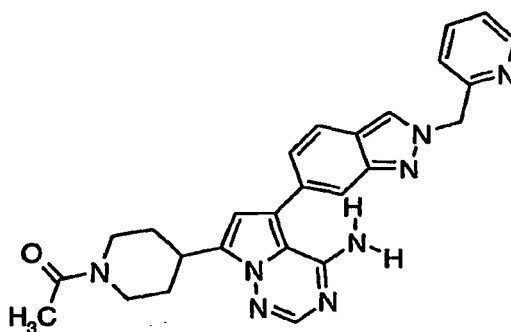
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilsulfomoilo como materiales de partida, se aislaron 50 mg (60%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,58 (s, 1 H) 8,32 (d, Hz, 1 H) 7,72-7,88 (m, 4 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,26 (dd, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 5,71 (s, 2 H) 3,82 (d, 1 H) 3,31-3,41 (m, 1 H) 3,05 (td, 2 H) 3,87 (s, 6 H) 3,19 (d, 2 H) 1,78-1,90 (m, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 532,3, TR = 1,67 min.

Ejemplo 402: Preparación de 2-(4-(4-amino-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida



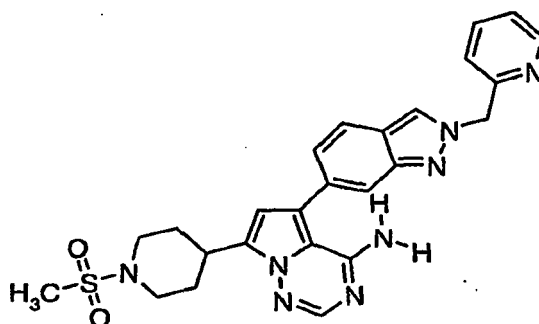
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-3-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 60 mg (65%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 7,78-7,81 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,44 (dd, 1 H) 7,25 (d, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 5,74 (s, 2 H) 3,09-3,35 (m, 8 H) 2,94 (s, 3 H) 2,28 (d, 2 H) 2,06 (dd, 2 H) 1,86 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 510,3, TR = 1,06 min.

Ejemplo 403: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



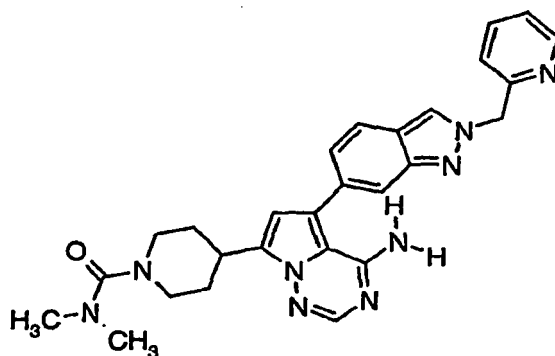
5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 43 mg (83%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,58 (d, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 7,65-7,81 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,19-7,26 (m, 3 H) 6,57 (s, 1 H) 5,78 (s, 2 H) 4,68 (d, 1 H) 4,02 (d, 1 H) 3,21-3,41 (m, 2 H) 2,76 (dd, 1 H) 2,01-2,19 (m, 5 H) 1,87 (dt, 2 H) CL-EM [M+H]⁺ = 467,4, TR = 2,07 min.

Ejemplo 404: Preparación de 7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de metano sulfonilo como materiales de partida, se aislaron 30 mg (46%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,57 (d, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,65-7,76 (m, 3 H) 7,19-7,26 (m, 3 H) 6,57 (s, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 3,85 (d, 2 H) 3,34 (m, 1 H) 2,85-2,96 (m, 5 H) 2,26 (dd, 2 H) 1,87 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 503,3, TR = 2,26 min.

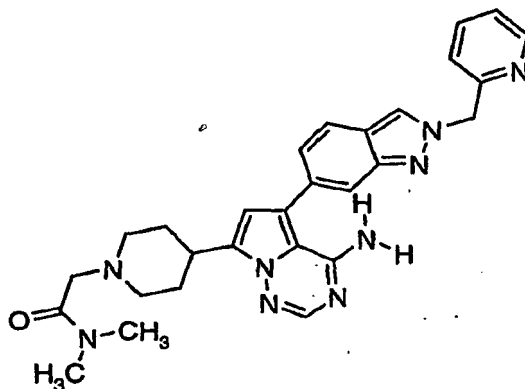
Ejemplo 405: Preparación de 4-{4-amino-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida



20 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 50 mg (69%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz,

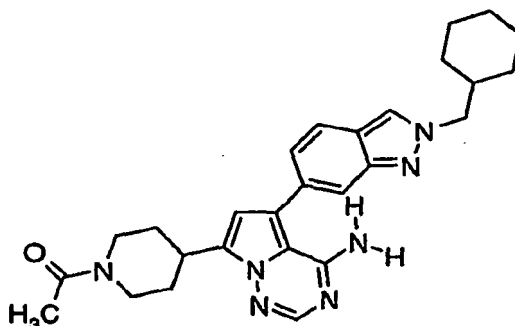
CD₃OD) δ 8,57 (s, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 7,75-7,80 (m, 3 H) 7,63 (s, 1 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,71 (s, 2 H) 3,76 (d, 2 H) 3,34 (m, 1 H) 2,94 (dd, 2 H) 2,84 (s, 6 H) 2,06 (dd, 2 H) 1,73 (dt, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 496,2, TR = 2,26 min.

- 5 **Ejemplo 406: Preparación de 2-(4-{4-amino-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1il)-N,N-dimetilacetamida**



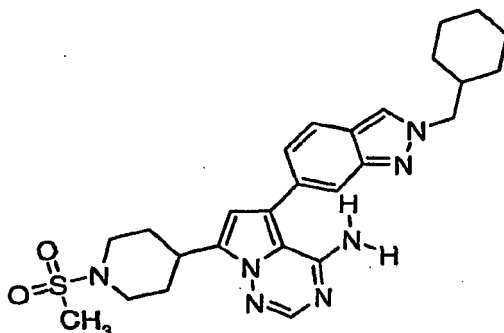
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 7-piperidin-4-il-5-[2-(piridin-2-ilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 30 mg (36%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 510,3, TR = 1,56 min.

- 10 **Ejemplo 407: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



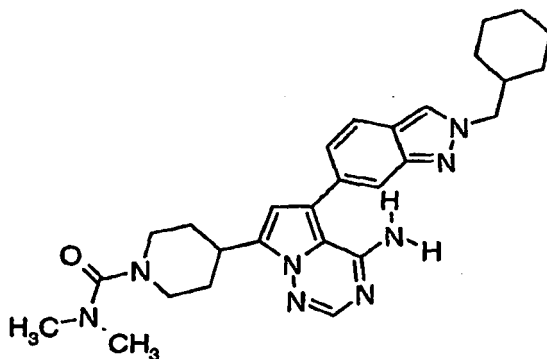
- 15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 13 mg (16%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,80 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,21 (dd, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,65 (dd, 1 H) 4,26-4,31 (m, 2 H) 4,04 (dd, 1 H) 3,50 (dt, 1 H) 3,27 (dd, 1H) 2,80 (dd, 1 H) 2,12-2,22 (m, 6 H) 1,67-1,77 (m, 7 H) 1,06-1,29 (m, 5 H). CL-EM [M+H]⁺ = 472,3, TR = 2,66 min.

- 20 **Ejemplo 408: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



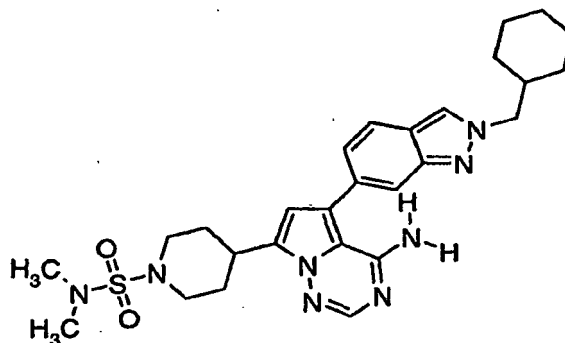
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de metano sulfonilo como materiales de partida, se aislaron 11 mg (16%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1 H) 7,79-7,84 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 4,29 (d, 2 H) 3,85 (d, 2 H) 3,35-3,40 (m, 1 H) 2,94 (td, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 1,58-2,24 (m, 10 H) 1,07-1,30 (m, 5 H). CL-EM [M+H]⁺ = 508,3, TR = 2,86 min.

Ejemplo 409: Preparación de 4-{4-amino-5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida



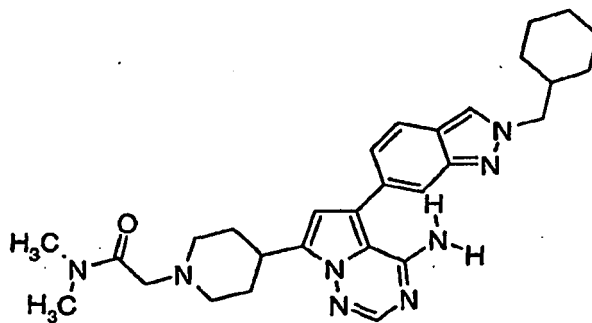
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 21 mg (31%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1 H) 7,79-7,83 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,28 (d, 2 H) 3,83 (d, 2 H) 3,36-3,41 (m, 1 H) 2,97 (td, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 1,99-2,16 (m, 3 H) 1,58-1,85 (m, 7 H) 1,04-1,27 (m, 5 H). CL-EM [M+H]⁺ = 501,6, TR = 3,04 min.

Ejemplo 410: Preparación de 4-{4-amino-5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-*N,N*-dimetilpiperidin-1-sulfonamida



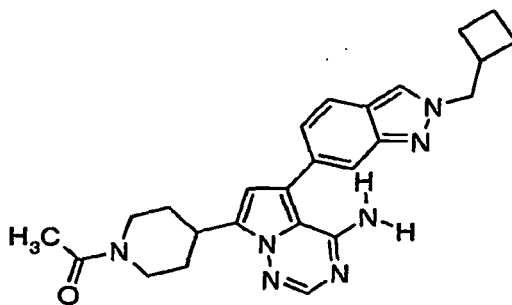
- 5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilsulfomilo como materiales de partida, se aislaron 10 mg (16%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1 H) 7,79-7,83 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 4,27 (d, 2 H) 3,81 (d, 2 H) 3,31-3,45 (m, 1 H) 3,05 (td, 2 H) 2,84 (s, 6 H) 1,99-2,16 (m, 3 H) 1,58-1,85 (m, 7 H) 1,04-1,31 (m, 5 H). CL-EM [M+H]⁺ = 501,6, TR = 3,04 min. CL-EM [M+H]⁺ = 537,3, TR = 2,93 min.

Ejemplo 411: Preparación de 2-(4-{4-amino-5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida



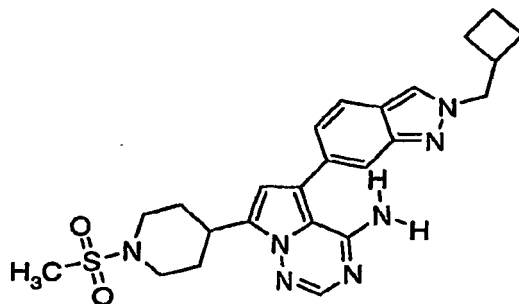
- 10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclohexilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 10 mg, (14%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, -CD₃OD) δ 8,26 (s, 1 H) 7,79-7,83 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 4,30 (d, 2 H) 2,94-3,31 (m, 10 H) 1,58-2,31 (m, 12 H) 1,04-1,31 (m, 6 H). CL-EM [M+H]⁺ = 501,6, TR = 3,04 min. CL-EM [M+H]⁺ = 515,3, TR = 2,26 min.

- 15 **Ejemplo 412: Preparación de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



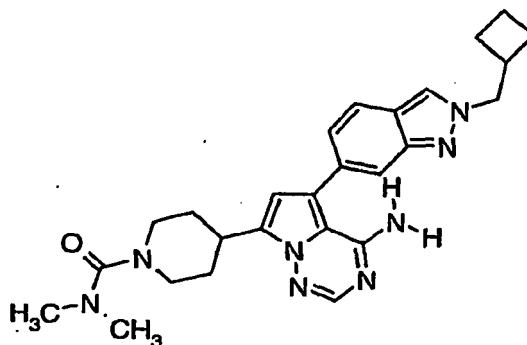
- 20 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de acetilo como materiales de partida, se aislaron 48 mg, (62%) del producto deseado. CL-EM [M+H]⁺ = 444,3, TR = 2,37 min.

Ejemplo 413: Preparación de 5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



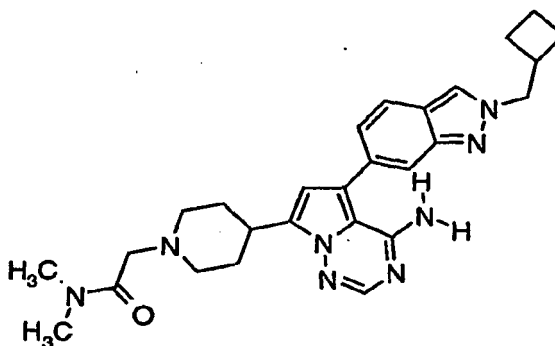
5 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 369 y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de metano sulfonilo usando 5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4 amina como materiales de partida, se aislaron 61 mg (73%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ 480,3, TR = 2,59 min.

Ejemplo 414: Preparación de 4-(4-amino-5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida



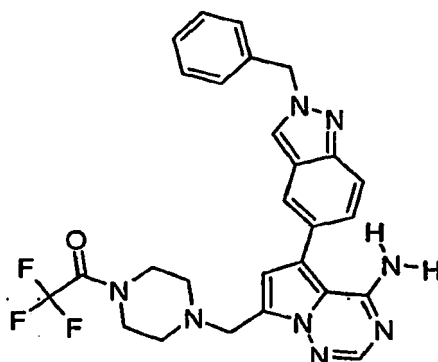
10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por cloruro de dimetilcarbamilo como materiales de partida, se aislaron 60 mg, (85%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 473,3, TR = 2,55 min.

Ejemplo 415: Preparación de 4-(4-amino-5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida

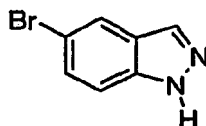


15 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 369 y usando 5-[2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-6-il]-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 38 mg, (55%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 487,3, TR = 1,96 min.

20 **Ejemplo 416: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-7-[[4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

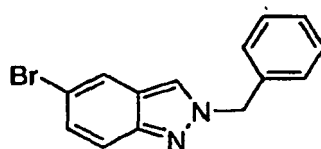


Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1H-indazol



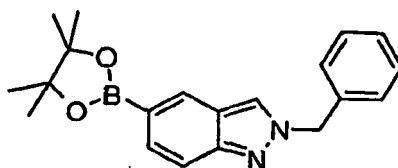
5 A una solución de color naranja de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,0 g, 14,78 mmol) en n-butanol (6 ml) se le
añadió hidrazina hidrato (11,1 g, 10,78 ml, 221,66 mmol), la suspensión espesa de color naranja se calentó a 125 °C
(se volvió transparente a 65° C) en un baño de aceite durante 21 h y se enfrió a ta. La mezcla se vertió en agua (100
ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos
orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se aisló
10 por cromatografía en columna (acetato de etilo al 33% en hexanos) en forma de un sólido cremoso incoloro (0,86 g,
30%). CL-EM [M+H]⁺ = 197,1, TR = 2,64 min.

Etapa 2: Preparación de 2-bencil-5-bromo-2H-indazol



15 Una mezcla de 5-bromo-1H-indazol (5,0 g, 25,38 mmol) y bromuro de bencilo (5,4 g, 30,45 mmol) en 1,4-dioxano (30
ml) se calentó a reflujo durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con 1,4-dioxano
frío y se filtró. La torta de filtro se lavó con 1,4-dioxano frío seguido de éter frío. La torta de filtro se recogió en una
mezcla de DCM/agua seguido de la adición lenta de NaHCO₃ sólido. La mezcla se agitó hasta que la fase acuosa se
hizo básica. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto
(5,57 g, 76%) se aisló usando un instrumento ISCO® y usando un gradiente de acetato de etilo al 0-65% en
hexanos. CL-EM [M+H]⁺ = 288,0, TR = 3,46 min.

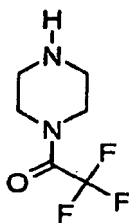
20 Etapa 3: Preparación de 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



25 Una solución de 2-bencil-5-bromo-2H-indazol (0,60 g, 2,09 mmol), bis(pinacolato)-diboro (0,64 g, 2,51 mmol) y KOAc
(0,62 g, 6,27 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó durante 5 min, después se añadió un complejo de 1,1'-
bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH₂Cl₂ (0,05 g, 0,063 mmol) y la mezcla se desgasificó
adicionalmente durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con

acetato de etilo y se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se pasó a través de una capa de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 25% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron, dando el producto en forma de un sólido ceroso de color blanco (0,60 g, 86%). CL-EM $[M+H]^+$ = 335,2, TR = 3,76 min.

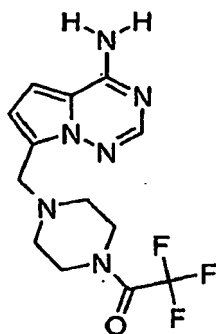
Etapa 4: Preparación de 1-(trifluoroacetil)piperazina



5

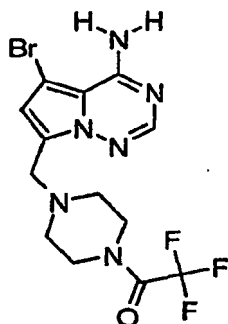
Se añadió trifluoroacetato de etilo (34,54 ml, 287,33 mmol) a una suspensión de piperazina (25,0 g, 287,33 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se agitó durante 30 min y se concentró para retirar el disolvente. El residuo oleoso se recogió en éter, se filtró y la torta de filtro se lavó con éter. El filtrado se concentró, dando un aceite transparente (24,37 g, 47%). CL-EM $[M+H]^+$ = 183,1, TR = 1,07 min.

10 Etapa 5: Preparación de 7-{{4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il}metil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



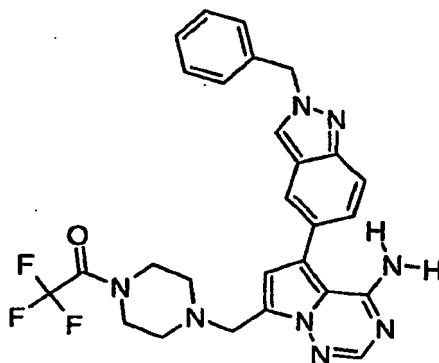
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 1 del Ejemplo 83 y usando 1-(trifluoroacetil)piperazina como material de partida, se aislaron 1,44 g, (48%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 329,0, TR = 1,10 min.

15 Etapa 6: Preparación de 5-bromo-7-{{4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il}metil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



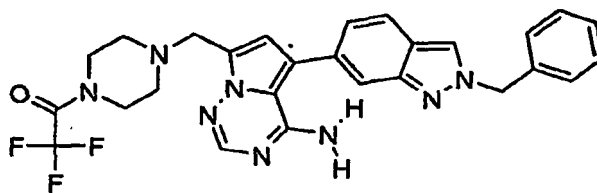
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 2 del Ejemplo 83 y usando 7-{{4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il}metil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 1,24 g, (65%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 408,0= 1,61 min.

20 Etapa 7: Preparación del compuesto del título

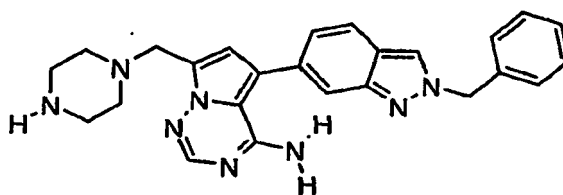


- 5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 5-bromo-7-([4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol como materiales de partida, se aislaron 14 mg, (11%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,05 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,73-7,81 (m, 2 H) 7,33-7,44 (m, 6 H) 6,68 (s, 1 H) 5,63 (s, 4 H) 4,01 (s, 2 H) 3,59-3,71 (m, 4 H) 2,64 (td, 2,24 Hz, 4 H). CL-EM [M+H]⁺ = 5,35,1, TR = 2,50 min.

Ejemplo 417: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-([4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



- 10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 5-bromo-7-([4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol como materiales de partida, se aislaron 14 mg, (11%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,05 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,74-7,81 (m, 2 H) 7,32-7,42 (m, 5 H) 7,24 (dd, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 5,80 (a, 2 H) 5,62 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H) 3,59-3,71 (m, 4 H) 2,59-2,69 (m, 4 H). CL-EM [M+H]⁺ = 535,2, TR = 2,51 min
- 15 **Ejemplo 418: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



Procedimiento A

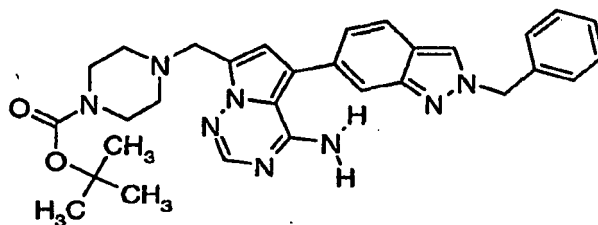
- 20 A una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-([4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,045 g, 0,084 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una mezcla de metanol (1 ml) y KOH acuoso al 6% (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (CH₃CN del 10 al 90%) en forma de una solución de metanol; 33 mg (89%). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,04 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,74-7,80 (m, 2 H) 7,34-7,41 (m, 5 H) 7,19-7,28 (m, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 5,79 (a, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 3,88-3,94 (m, 2 H) 2,81-2,88 (m, 4 H) 2,51 (s, 4 H). CL-EM [M+H]⁺ = 439,0, TR = 2,07 min

- 25 Procedimiento B

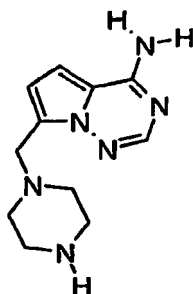
A una solución agitada de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-([4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,47 g, 0,88 mmol) en CH₃CN (14 ml) se le añadió yoduro sódico (0,52 g, 3,47 mmol) y después clorotrimetilsilano (0,38 g, 3,47 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 12 h. Se añadió una solución acuosa

saturada de K_2CO_3 (5 ml) y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre K_2CO_3 y se concentró, dando un sólido espumoso de color amarillo (0,3 g, 79%). CL-EM $[M+H]^+ = 439,0$, TR = 2,07 min.

5 Ejemplo 419: Preparación de 4-([4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

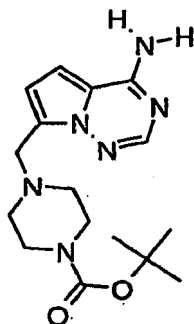


Etapa 1: Preparación de 7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



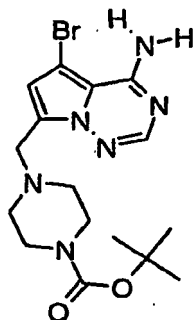
10 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el procedimiento A anterior y usando 7-([4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como materiales de partida, se aislaron 850 mg, (100%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+ = 233,1$, TR = 1,04 min

Etapa 2: Preparación de 4-([4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



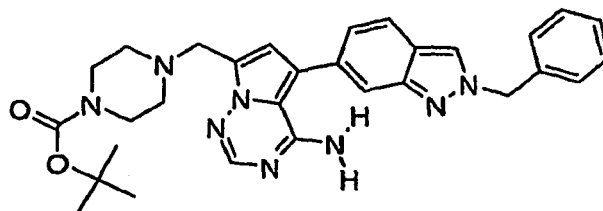
15 A una solución enfriada (0 °C) de 7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,85 g, 3,66 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,03 mmol) en THF (8,5 ml)/DCM (8,5 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,88 g, 4,03 mmol), la mezcla se dejó calentar a ta, se agitó adicionalmente durante 18 h y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró (usado en la siguiente etapa sin purificación adicional). CL-EM $[M+H]^+ = 332,8$, TR = 1,17 min

20 Etapa 3: Preparación de 4-([4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



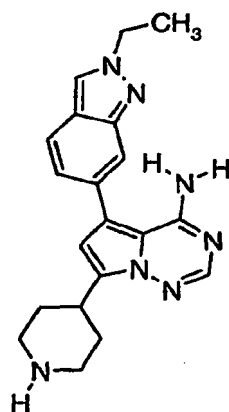
De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 4, etapa 6, y usando 4-[(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, se aislaron 0,60 g, (53%) del producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$ = 410,7, TR = 1,90 mi

5 Etapa 4: Preparación del compuesto del título

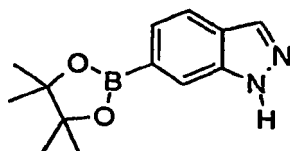


De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 4-[(4-amino-5-bromopirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 2-bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como materiales de partida, se aislaron 520 mg, (66%) del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,06 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,74-7,81 (m, 2 H) 7,32-7,42 (m, 5 H) 7,24 (dd, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 5,63 (s, 2H) 3,91-3,96 (m, 2 H), 3,44-3,39 (m, 4 H) 2,46-2,54 (m, 4 H) 1,44 (s, 9 H). CL-EM $[M+H]^+$ = 438,7, TR = 2,42 min

Ejemplo 420: Preparación de 5-(2-etil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

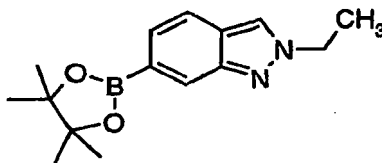


Etapa 1: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol



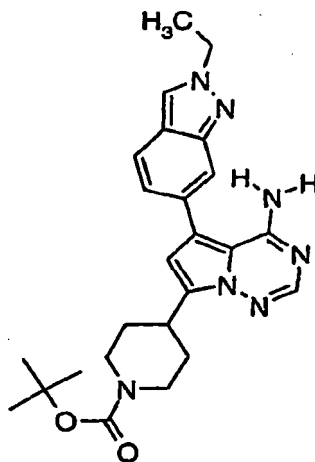
Una solución de 6-bromo-1H-indazol (3,0 g, 15,23 mmol), bis(pinacolato)-diboro (5,80 g, 22,84 mmol) y KOAc (8,97 g, 91,35 mmol) en DME (75 ml) se desgasificó durante 5 min, después se añadió un complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) con CH_2Cl_2 (0,37 g, 0,457 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 0-25% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron, dando el producto en forma de un sólido ceroso de color blanquecino (2,89 g, 78%). CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,2$, TR = 3,18 min.

Etapa 2: Preparación de 2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



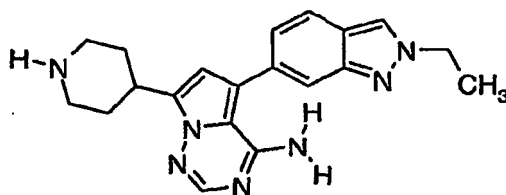
A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,63 g, 2,56 mmol) en acetato de etilo (7,5 ml) se le añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,65 g, 3,33 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno (se convirtió en una suspensión de color blanco después de aproximadamente 0,5 h). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO® usando acetato de etilo al 0-40% en hexanos. CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273,2$, TR = 3,27 min.

Etapa 3: 4-[4-amino-5-(2-etil-2H-indazol-6-il)]pirrolol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol como material de partida, se aislaron 81 mg, (72%) del producto deseado. CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,2$, TR = 2,84 min.

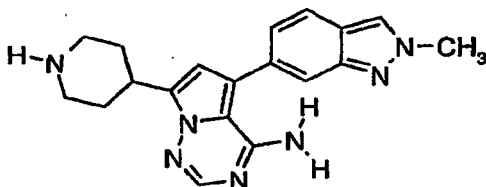
Etapa 4: Preparación del compuesto del título



De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 380 y usando 4-[4-amino-5-(2-etil-2H-

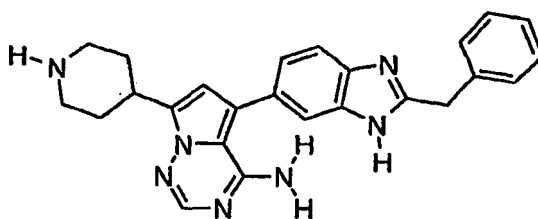
indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como el material de partida, se aislaron 30 mg (52%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (m, 1 H) 7,80-7,83 (m, 2H) 7,23 -35 (m, 2 H) 6,61 (s, 1H) 4,53 (c, 2 H) 3,56 (m, 1 H) 3,25 (d, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 2,15 (d, 2 H) 1,66-1,74 (m, 2 H) 1,62 (t, 3 H). CL-EM [M+H]⁺ = 362,2, TR = 0,26 min

5 **Ejemplo 421: Preparación de la 5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

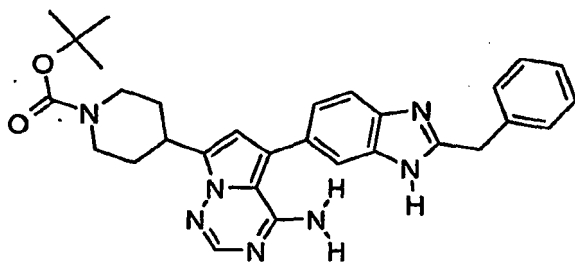


De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 380 y usando 4-[4-amino-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como el material de partida, se aislaron 23 mg (42%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,78 (dd, 1 H) 7,66 (c, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 4,22 (s, 3 H) 3,33-3,42 (m, 1 H) 3,13 3,21 (m, 2 H) 2,82 (td, 2 H) 2,13 (d, 2 H) 1,66-1,77 (m, 2 H) CL-EM [M+H]⁺ = 348,2, TR = 1,20 min

10 **Ejemplo 422: Preparación de 5-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

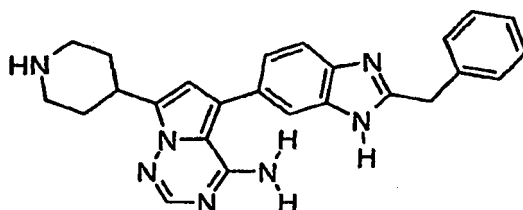


15 Etapa 1: 4-[4-amino-5-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



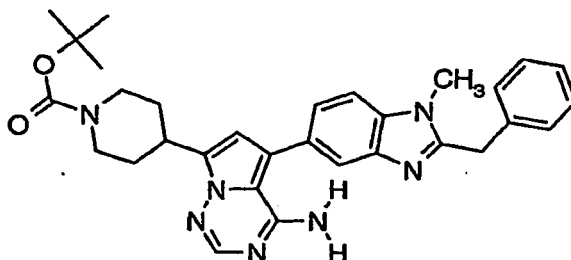
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 2-bencil-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol como material de partida, se aislaron 210 mg, (32%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,85 (s, 1 H) 7,57 (s, 2 H) 7,27-7,37 (m, 6 H) 6,49 (s, 1 H) 5,48 (a, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 4,22 (s, 2 H) 3,39 (m, 1 H) 2,91 (m, 2 H) 2,10 (d, 2 H) 1,66 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H). CL-EM [M+H]⁺ = 524,2, TR = 2,54 min.

20 Etapa 2: Preparación del compuesto del título



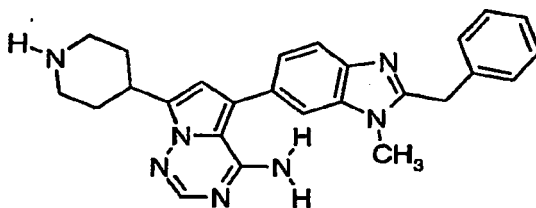
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 380 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-1H-benzimidazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como el material de partida, se aislaron 90 mg (53%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (s, 1 H) 7,53 -7,62 (m, 2 H) 7,21-7,35 (m, 6 H) 6,45 (s, 1 H) 4,23-4,28 (m, 2 H) 3,38 (m, 1 H) 3,11-3,19 (m, 2 H) 2,79 (td, 2 H) 2,10 (s, 1 H) 1,98-2,06 (m, 1 H) 1,71 (cd, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 424,2, TR = 1,11 min

Ejemplo 423: Preparación de 4-[4-amino-5-(2-bencil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



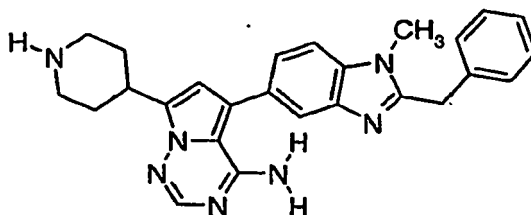
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 2-bencil-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol como material de partida, se aislaron 190 mg, (34%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,88 (s, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,32-7,42 (m, 5 H) 7,25-7,30 (m, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 4,34 (s, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,40 (m, 1 H) 2,92 (s, 2 H) 2,11 (s, 2 H) 1,68 -1,65 (m 2 H) 1,48 (s, 9 H). CL-EM [M+H]⁺ = 537,9, TR = 2,47 min.

Ejemplo 424: Preparación de 5-(2-bencil-1-metil-1H-benzimidazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



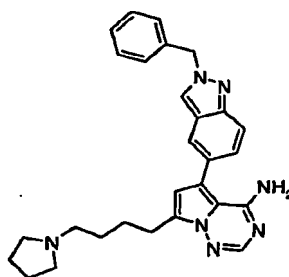
De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para la etapa 3 del Ejemplo 83 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-1-metil-1H-benzimidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como el material de partida, se aislaron 90 mg (53%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (s, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,49-7,55 (m, 1 H) 7,24-7,40 (m, 6 H) 6,60-6,62 (m, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,49-3,60 (m, 3 H) 3,19 (td, 2 H) 2,38 (d, 2 H) 1,98-2,10 (m, 2 H) CL-EM [M+H]⁺ = 438,2, TR = 1,22 min

Ejemplo 425: Preparación de 5-(2-bencil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



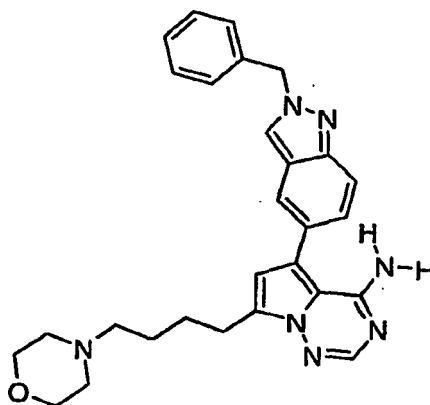
- 5 De una manera similar al procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 380 y usando 4-[4-amino-5-(2-bencil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como el material de partida, se aislaron 90 mg (53%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1 H) 7,53 -7,62 (m, 2 H) 7,21-7,35 (m, 6 H) 6,45 (s, 1 H) 4,23-4,28 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,38 (m, 1 H) 3,11-3,19 (m, 2 H) 2,79 (td, 2 H) 2,10 (s, 1 H) 1,98-2,06 (m, 1 H) 1,71 (cd, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 438,0, TR = 1,19 min.

Ejemplo 426: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-7-(4-pirrolidin-1-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



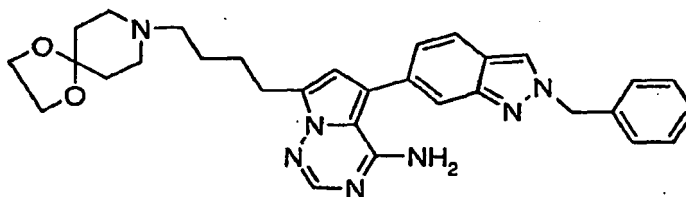
- 10 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 43 mg (44%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,03 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,71-7,79 (m, 2 H), 7,32-7,43 (m, 6 H), 6,55 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 2,95-3,02 (m, 2 H), 2,43-2,51 (m, 6 H), 1,72-1,83 (m, 6 H), 1,62 (cd, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 466,1, TR = 2,11 min

- 15 **Ejemplo 427: 5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-7-(4-morfolin-4-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



- 20 De una manera similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 17 y usando 5-(2-bencil-2H-indazol-5-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como material de partida, se aislaron 78 mg (77%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,03 (d, 1 H), 7,77-7,84 (m, 2 H), 7,66-7,73 (m, 1 H), 7,32-7,44 (m, 6 H), 6,54 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 3,61-3,68 (m, 4 H), 2,95-3,01 (m, 2 H), 2,33-2,43 (m, 6 H), 1,76-1,85 (m, 2 H), 1,55-1,64 (m, 2 H). CL-EM [M+H]⁺ = 482,1, TR = 2,04 min

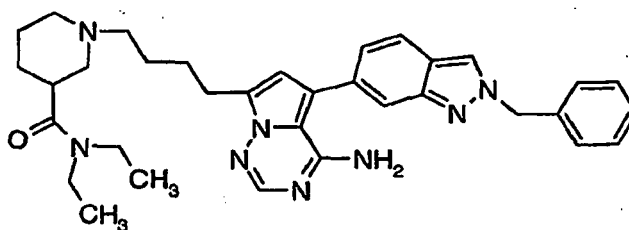
Ejemplo 428: Preparación de 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



5 Se añadió 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (28,6 mg, 0,2 mmol, 2,0 equiv.), trietilamina (30,3 mg, 0,300 mmol, 3,0 equiv.) y yoduro sódico (0,150 mg, 0,001 mmol, 0,01 equiv.) a una solución de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (47,5 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) y 1,5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 17 h. La reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC básica (columna X-bridge 30 x 100; ACN del 10% al 90% H₂O), dando 23,20 mg (43%) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2H), 7,88 (s, 4H), 7,58 (s, 3 H), 7,35 (s, 5 H), 7,15 (s, 2 H), 5,65 (s, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,33 (s, 1 H), 1,57 (s, 8 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 538,3, TR = 2,68 min.

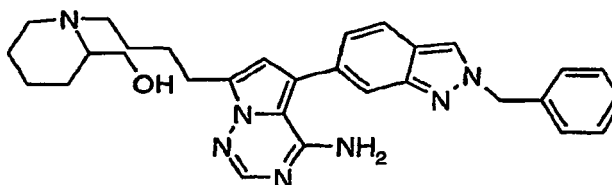
10 Los compuestos adicionales ilustrados a continuación se prepararon como se describe para la preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-butil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina seleccionando los materiales de partida apropiados que están fácilmente disponibles y/o cuya síntesis se indica en el presente documento, y usando los procesos del procedimiento que se ha descrito anteriormente u otros procesos químicos convencionales conocidos en la técnica. En algunos casos, las señales de RMN usando el procedimiento de RMN de flujo son más débiles en intensidad, anchura o están ausentes debido a la eliminación del disolvente.

15 **Ejemplo 429: Preparación de dietilamida del ácido 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}-piperidin-3-carboxílico**



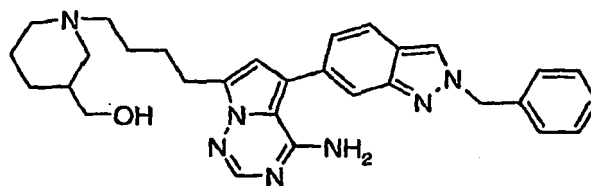
20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 5 H) 7,14 (d, J = 8,07 Hz, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 2,89 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 1,59 (s, 2 H) 1,49 (s, 5 H) 1,32 (s, 2 H) 1,06 (s, 5 H) 0,95 (s, 3 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 579,4, TR = 2,72 min.

Ejemplo 430: Preparación de (1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-2-il)metanol



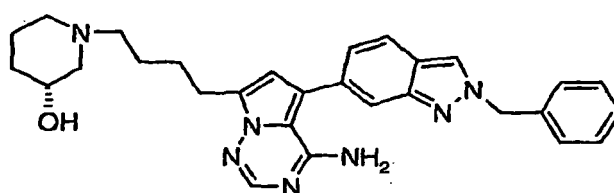
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 5 H) 7,13 (s, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 3,11 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 1,59 (s, 2 H) 1,48 (s, 4 H) 1,32 (s, 1 H) 1,22 (s, 3 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 510,3, TR = 2,63 min.

Ejemplo 431: Preparación de (1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-3-il)metanol



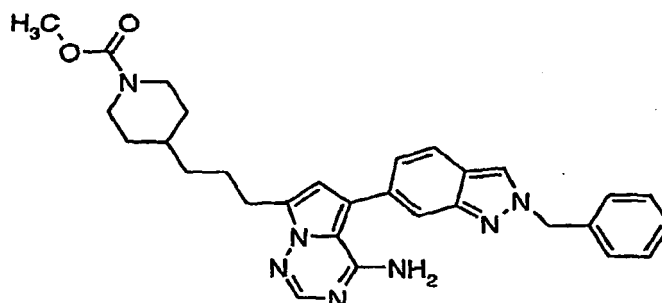
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,31 (s, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 3,47 (s, 18 H) 3,26-3,29 (m, 2 H) 2,76 (s, 1 H) 2,67 (s, 3 H) 1,67 (s, 1 H) 1,43 (s, 4 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 510,3, TR = 2,61 min.

5 **Ejemplo 432: Preparación de 1-(4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil)piperidin-3-ol**



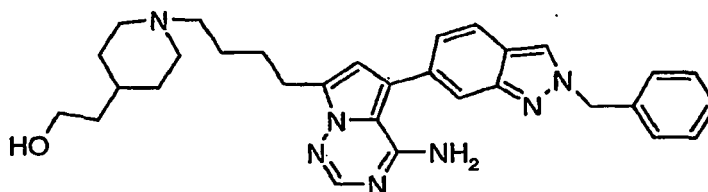
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 4 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 7 H) 5,65 (s, 3 H) 4,52 (s, 1 H) 3,58 (s, 1 H) 2,89 (s, 4 H) 1,37 (s, 8 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 496,3, TR = 2,60 min.

10 **Ejemplo 433: Preparación de éster metílico del ácido 1-(4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-butil)-piperidin-4-carboxílico**



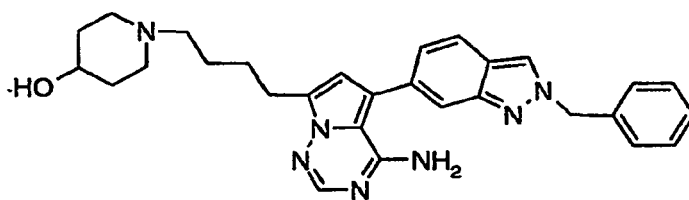
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 9 H) 5,65 (s, 4 H) 3,67 (s, 1 H) 2,88 (s, 5 H) 1,49 (s, 9 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 540,3, TR = 2,67 min.

15 **Ejemplo 434: Preparación de 2-(1-(4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil)piperidin-4-il)etanol**



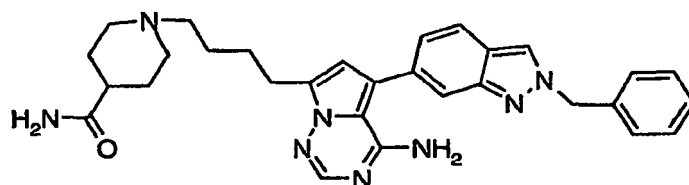
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,19 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 5 H) 7,14 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 4,27 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 1,78 (s, 1 H) 1,56 (s, 2 H) 1,49 (s, 3 H) 1,31 (s, 5 H) 1,08 (s, 3 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 524,3, TR = 2,61 min.

Ejemplo 435: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-4-ol



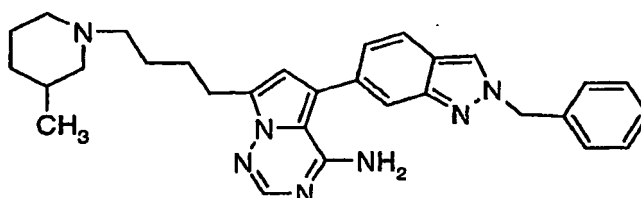
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ. 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 4 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 7 H) 5,65 (s, 4 H) 4,46 (s, 1 H) 3,70 (s, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 1,92 (s, 1 H) 1,41 (s, 7 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 496,3, TR = 2,59 min.

Ejemplo 436: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-4-carboxamida



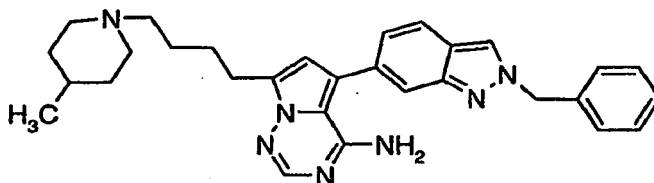
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2H) 7,35(s,4H) 7,15(s,3H) 6,65(s, 1 H) 5,65 (s, 3 H) 3,26 (s, 4 H) 2,89 (s, 4 H) 2,01 (s, 1 H) 1,81 (s, 2 H) 1,62 (s, 1 H) 1,51 (s, 4 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 523,3, TR = 2,61 min.

Ejemplo 437: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(3-metilpiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



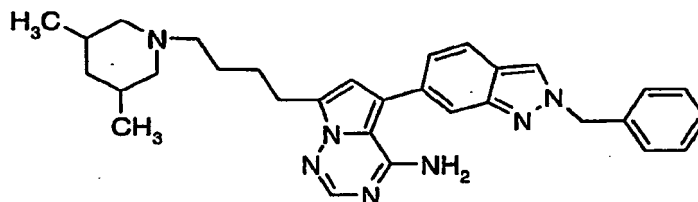
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,79 (s, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 4 H) 7,15 (s, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 2,89 (s, 4 H) 1,49 (s, 9 H) 0,79 (d, J = 5,26 Hz, 5 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 494,3, TR = 2,69 min.

Ejemplo 438: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-metilpiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



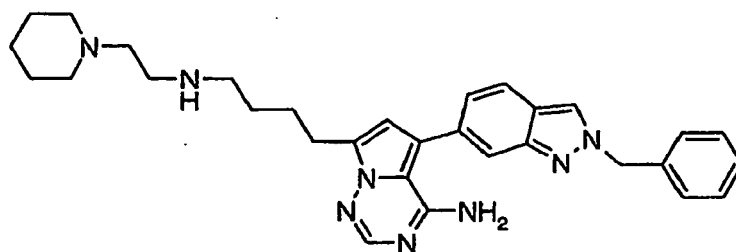
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 12 H) 5,65 (s, 3 H) 3,59 (s, 2 H) 2,82 (s, 4 H) 1,29 (s, 10 H) 0,73 (s, 1 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 494,3, TR = 2,68 min.

Ejemplo 439: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



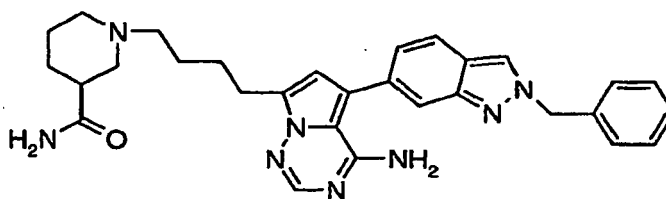
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 3 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 6 H) 5,65 (s, 3 H) 2,89 (s, 4 H) 1,51 (s, 8 H) 0,77 (d, J = 6,11 Hz, 9 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 508,3, TR = 2,75 min.

Ejemplo 440: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-[(2-piperidin-1-ilet)amino]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



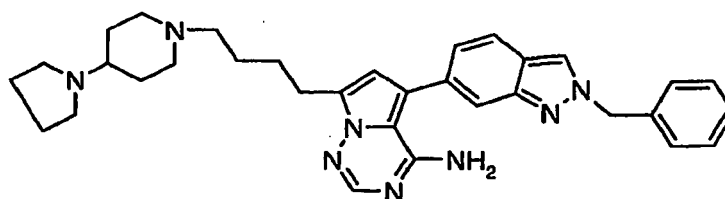
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 4 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 8 H) 5,65 (s, 4 H) 3,63 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,26 (s, 1 H) 1,43 (s, 13 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 523,3, TR = 2,51 min.

Ejemplo 441: Preparación de 1-[4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil]piperidin-3-carboxamida



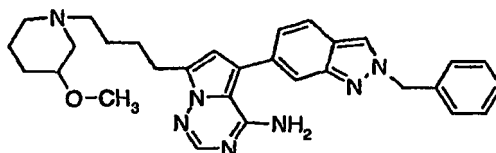
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 7 H) 7,14 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 6,71 (s, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 2,89 (s, 3 H) 2,77 (s, 1 H) 1,94 (s, 1 H) 1,50 (s, 4 H) 1,39 (s, 1 H) 1,30 (s, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 523,3, TR = 2,61 min.

Ejemplo 442: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



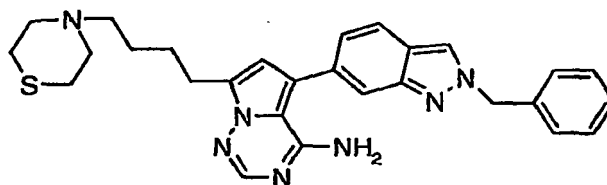
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,81 (s, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 6 H) 7,13 (s, 5 H) 5,65 (s, 4 H) 2,88 (s, 6 H) 1,63 (s, 5 H) 1,48 (s, 3 H) 1,33 (s, 4 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 549,3, TR = 2,50 min.

Ejemplo 443: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



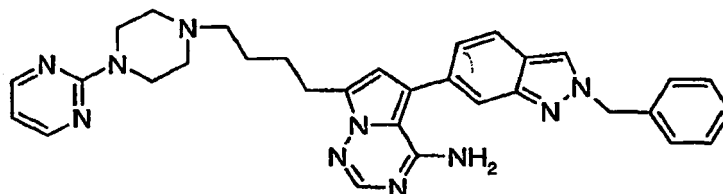
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 5 H) 7,14 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 3,63 (s, 1 H) 2,88 (d, J = 4,89 Hz, 4 H) 1,50 (s, 9 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 510,3, TR = 2,63 min.

Ejemplo 444: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-y)-7-(4-tiomorfolin-4-ilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



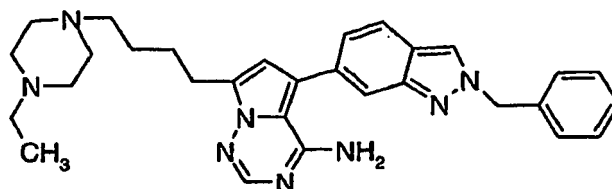
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,79 (s, 2 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 6 H) 7,15 (s, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 3,62 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,31 (s, 1 H) 1,49 (s, 4 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 498,2, TR = 2,64 min.

Ejemplo 445: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



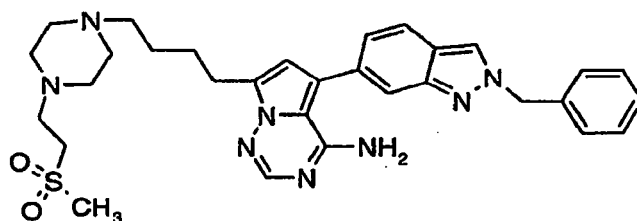
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 8,32 (d, J = 4,03 Hz, 4 H) 7,89 (s, 4 H) 7,59 (s, 2 H) 7,35 (s, 7 H) 6,61 (s, 1 H) 5,65 (s, 3 H) 3,66 (s, 4 H) 2,87 (s, 2 H) 2,32 (s, 1 H) 1,51 (s, 3 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 559,3, TR = 2,65 min.

Ejemplo 446: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4-etilpiperazin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



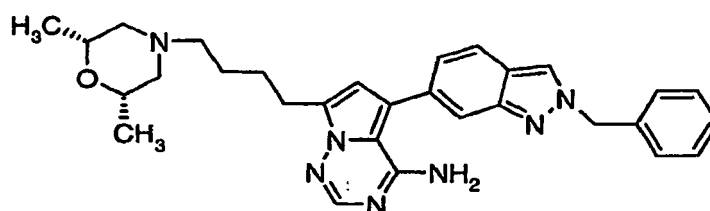
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 7 H) 7,15 (s, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 3,61 (s, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,26 (s, 2 H) 1,49 (s, 3 H) 0,95 (s, 4 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 509,3, TR = 2,54 min.

Ejemplo 447: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazin-1-il}butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



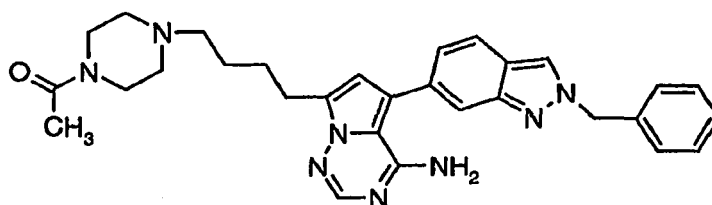
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 5 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 9 H) 5,65 (s, 4 H) 3,64 (s, 2 H) 3,00 (s, 4 H) 2,86 (s, 4 H) 2,30 (s, 1 H) 1,46 (s, 4 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 587,3, TR = 2,53 min.

5 **Ejemplo 448: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



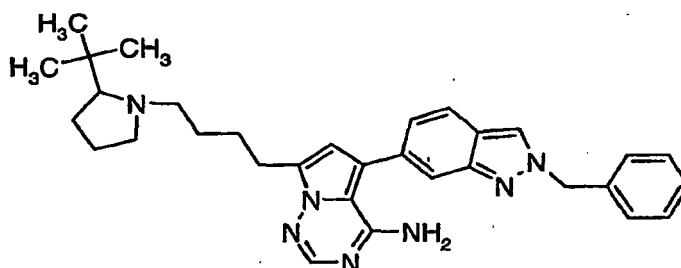
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 5 H) 7,14 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 3,50 (s, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,69 (s, 1 H) 1,51 (s, 5 H) 1,00 (d, J = 5,62 Hz, 8 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 510,3, TR = 2,67 min.

10 **Ejemplo 449: Preparación de 7-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)butil]-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 2 H), 7,89 (s, 2 H), 7,80 (d, J = 6,44 Hz, 2 H), 7,58 (s, 2 H), 7,35 (s, 6 H), 7,14 (d, J = 8,19 Hz, 3 H), 5,65 (s, 4 H), 2,90 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 1,51 (s, 3 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 523,3, TR = 2,60 min.

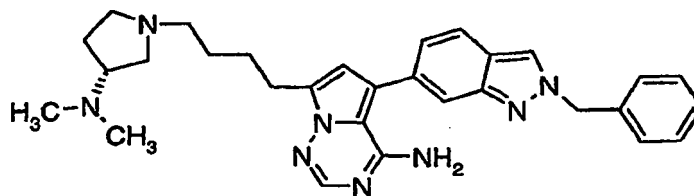
Ejemplo 450: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[4-(2-terc-butilpirrolidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,79 (s, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 6 H) 7,15 (s, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 2,89 (s, 4 H) 1,51 (s, 5 H) 0,79 (s, 11 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 522,3, TR = 2,74 min.

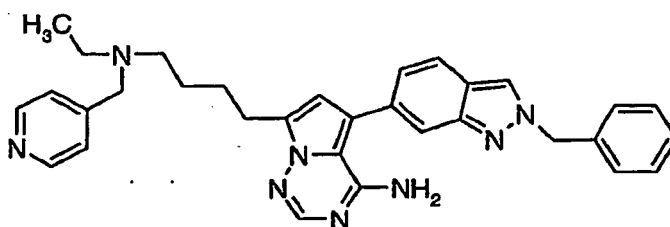
Ejemplo 451: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Quiral



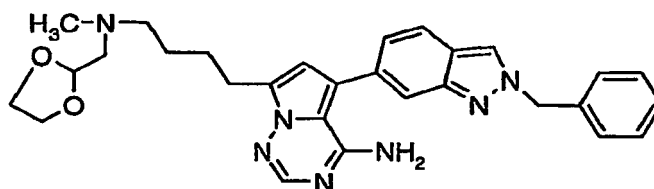
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 2 H) 7,88 (s, 4 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 6 H) 7,14 (s, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 3,65 (s, 1 H) 2,89 (d, $J = 1,34$ Hz, 3 H) 2,06 (s, 8 H) 1,50 (s, 5 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,3$, TR = 2,49 min.

Ejemplo 452: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[etil(piridin-4-ilmetil)amino]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



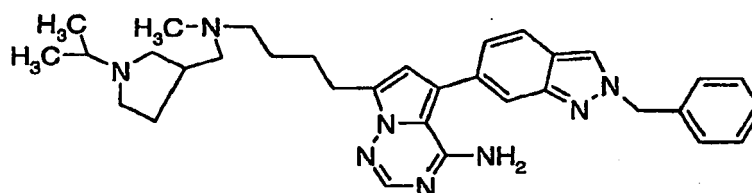
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 5 H) 7,35 (s, 16 H) 5,65 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 1,46 (s, 3 H) 0,95 (s, 3 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,3$, TR = 2,58 min.

Ejemplo 453: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(metil)amino]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



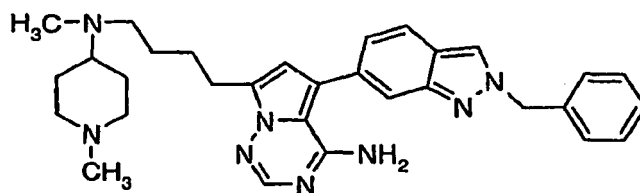
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, $J = 8,44$ Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 6 H) 7,15 (s, 2 H) 5,65 (s, 4 H) 4,82 (s, 1 H) 3,83 (s, 1 H) 3,72 (s, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,20 (s, 2 H) 1,47 (s, 3 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,3$, TR = 2,64 min.

Ejemplo 454: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil](metil)amino]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



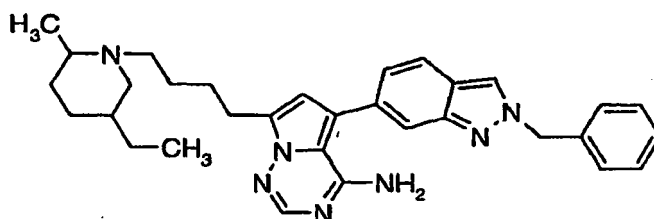
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 4 H) 7,58 (s, 3 H) 7,35 (s, 8 H) 5,65 (s, 4 H) 3,66 (s, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 2,09 (s, 5 H) 1,47 (s, 5 H) 0,95 (s, 5 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 551,3$, TR = 2,53 min.

Ejemplo 455: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



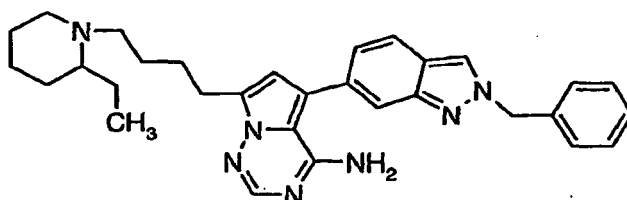
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 3 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 7 H) 6,74 (s, 1 H) 5,65 (s, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 2,87 (s, 2 H) 2,73 (s, 2 H) 2,08 (s, 4 H) 1,74 (s, 1 H) 1,38 (s, 8 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 523,3, TR = 2,48 min.

Ejemplo 456: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



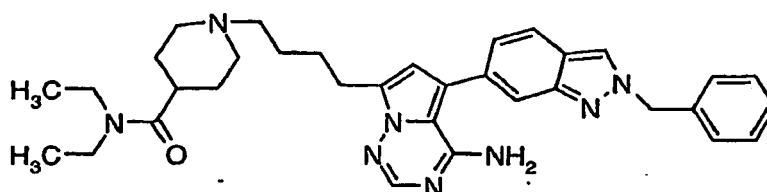
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (s, 1 H) 7,79 (s, 3 H) 7,49 (s, 3 H) 7,26 (s, 3 H) 7,06 (s, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 3,30 (s, 2 H) 3,28 (d, J = 1,59 Hz, 1 H) 2,80 (s, 2 H) 2,57 (s, 4 H) 1,37 (s, 5 H) 1,04 (s, 4 H) 0,89 (s, 2 H) 0,71 (s, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 522,3, TR = 2,77 min.

Ejemplo 457: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{4-(2-etilpiperidin-1-il)butil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



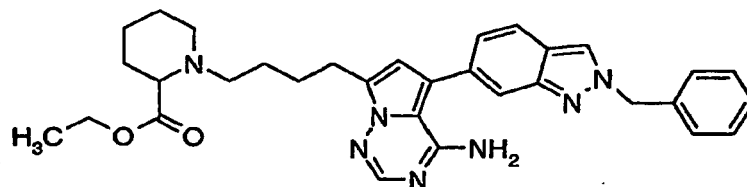
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H) 7,88 (s, 3 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 7 H) 5,65 (s, 3 H) 3,62 (s, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,08 (s, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 1,22 (s, 4 H) 0,77 (s, 3 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 508,3, TR = 2,62 min.

Ejemplo 458: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilbutil]-N,N-dietilpiperidin-4-carboxamida



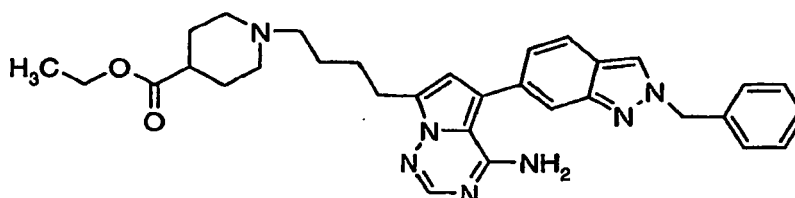
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,81 (s, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 7 H) 7,15 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 2,89 (s, 5 H) 1,51 (s, 7 H) 1,08 (s, 5 H) 1,03-0,93 (m, 5 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 579,3, TR = 2,69 min.

Ejemplo 459: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-2-carboxilato de etilo



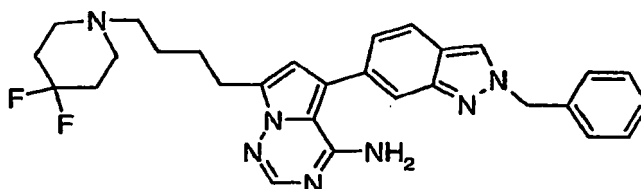
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 2 H) 7,35 (s, 13 H) 5,65 (s, 3 H) 3,58 (s, 1 H) 3,05 (s, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 1,47 (s, 7 H) 1,13 (s, 5 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 552,3, TR = 2,71 min.

Ejemplo 460: Preparación de 1-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butil}piperidin-4-carboxilato de etilo



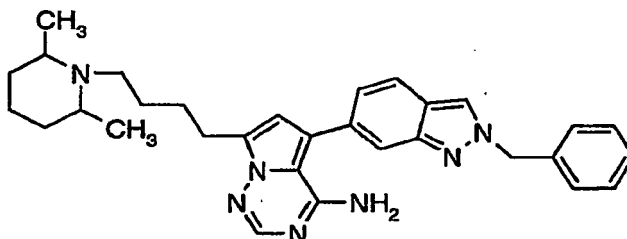
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 6 H) 7,14 (d, J = 8,19 Hz, 2 H) 5,65 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 2,83-2,92 (m, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 1,90 (s, 1 H) 1,49 (s, 6 H) 1,15 (t, J = 6,91 Hz, 5 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 552,3, TR = 2,70 min.

Ejemplo 461: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



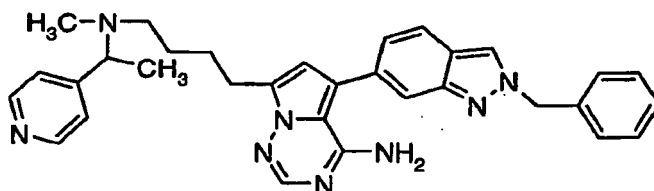
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 2 H) 7,88 (s, 4 H) 7,58 (s, 2 H) 7,35 (s, 9 H) 5,65 (s, 3 H) 3,68 (s, 2 H) 2,88 (s, 2 H) 1,83 (s, 4 H) 1,45 (s, 3 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 516,3, TR = 2,66 min.

Ejemplo 462: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



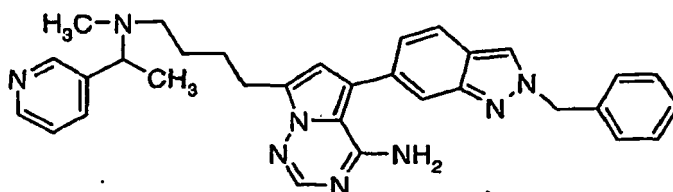
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1 H) 8,57 (s, 2 H) 7,84 (s, 3 H) 7,59 (s, 2 H) 7,38 (s, 4 H) 7,16 (s, 2 H) 5,64 (s, 3 H) 3,64 (s, 6 H) 3,04 (s, 1 H) 2,86 (s, 2 H) 1,28 (s, 12 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 508,3, TR = 2,70 min.

Ejemplo 463: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-[metil(1-piridin-4-ilet)amino]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



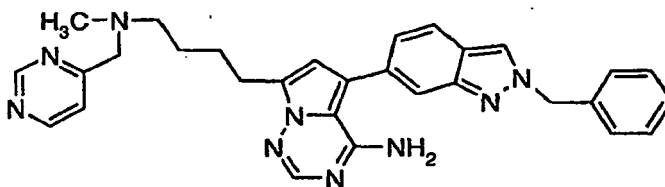
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 4 H) 7,69 (s, 5 H) 7,26 (s, 8 H) 5,64 (s, 3 H) 3,61 (s, 4 H) 3,05 (s, 2 H) 2,85 (s, 2 H) 2,06 (s, 1 H) 1,50 (s, 2 H) 1,18 (s, 4 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 531,3, TR = 2,59 min.

Ejemplo 464: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-[metil(1-piridin-3-ilet)amino]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 4 H) 7,73 (s, 6 H) 7,30 (s, 7 H) 5,62 (s, 3 H) 3,68 (s, 5 H) 3,05 (s, 1 H) 2,82 (s, 2 H) 2,06 (s, 1 H) 1,48 (s, 2 H) 1,25 (s, 4 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 531,3, TR = 2,60 min.

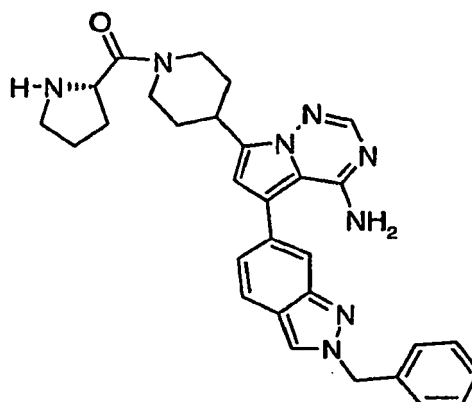
Ejemplo 465: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[4-[metil(pirimidin-4-ilmetil)amino]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1 H) 8,53 (s, 2 H) 7,83 (s, 3 H) 7,46 (s, 7 H) 7,15 (s, 2 H) 5,60 (s, 3 H) 4,29 (s, 1 H) 3,66 (s, 7 H) 3,04 (s, 1 H) 2,87 (s, 2 H) 2,17 (s, 1 H) 1,54 (s, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 518,3, TR = 2,62 min.

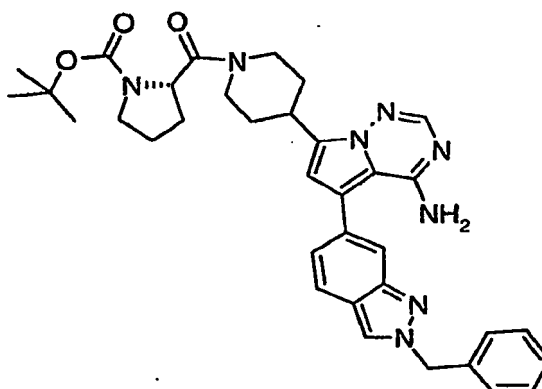
Ejemplo 466: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-L-propilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Quiral



Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-carbonil}-pirrolidin-1-carboxílico

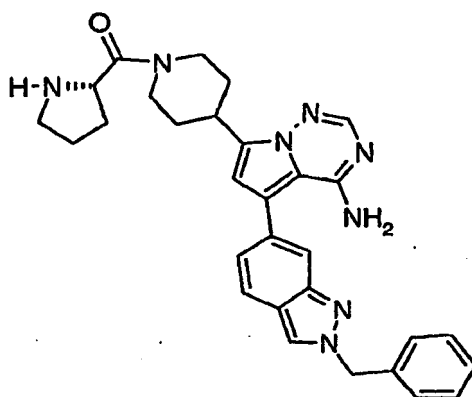
Quiral



- 5 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (35,0 μ l, 0,200 mmol, 2,0 equiv.) a *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-prolina (23,7 mg, 0,110 mmol, 1,1 equiv.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19,2 mg, 0,100 mmol, 1,0 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (13,5 mg, 0,100 mmol, 1,0 equiv.) y 1 ml de DMF anhidra. La reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Después, a esta mezcla se le añadió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (42,3 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en 1 ml de DMF anhidra. La reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante una noche. El producto se purificó por HPLC ácida sobre una columna Sunfire (del 5% al 90%, 12 min).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

Quiral

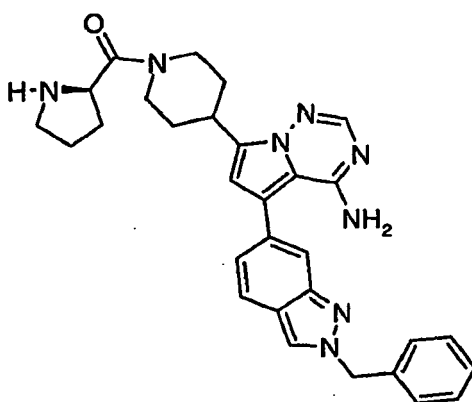


A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-carbonil}-pirrolidin-1-carboxílico (73,5 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml). La reacción se agitó a ta durante 5 h. La muestra se concentró y el residuo se recogió en 1,5 ml de metanol, 0,5 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de agua. Después, la muestra se hizo base libre usando una placa de SPE de polímero en modo mixto de catión Phenomenex's Strata-X-C (500 mg/6 ml/pocillo), dando 9,20 mg (17%) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,15 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 72,59 Hz, 1 H), 4,05 (d, J = 11,62 Hz, 1 H), 2,78 (t, J = 12,47 Hz, 1 H), 2,56-2,66 (m, 1 H), 2,17 (s, 1 H), 1,99-2,10 (m, 5 H), 1,77-1,85 (m, 5 H), 1,63-1,69 (m, 2 H), 1,52-1,62 (m, 3 H), 1,17-1,27 (m, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 521,5, TR = 2,96 min.

Los compuestos adicionales ilustrados a continuación se prepararon como se describe para la etapa 1 y 2 de la preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-L-prolilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y seleccionando los materiales de partida apropiados que están fácilmente disponibles y/o cuya síntesis se indica en el presente documento, y usando los procesos del procedimiento que se ha descrito anteriormente u otros procesos químicos convencionales conocidos en la técnica. Si los compuestos no poseían un grupo BOC, entonces se hicieron base libre sin la necesidad de retirar un grupo BOC. En algunos casos, las señales RMN usando el procedimiento de RMN de flujo son más débiles en intensidad, anchura o están ausentes debido a la eliminación del disolvente.

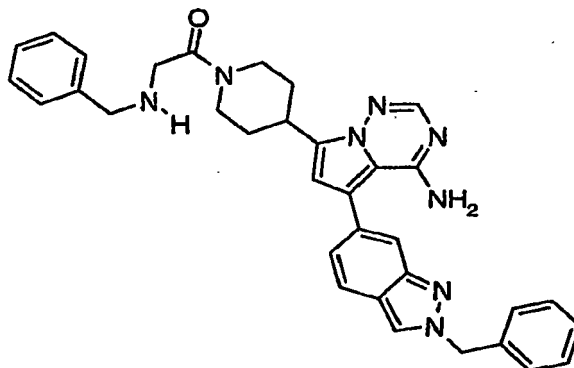
Ejemplo 467: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-D-prolilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Quiral



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,15 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 12,59 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 2,78 (t, J = 12,41 Hz, 1 H), 2,56-2,66 (m, 1 H), 2,17 (s, 1 H), 2,00-2,10 (m, 5 H), 1,75-1,86 (m, 5 H), 1,63-1,69 (m, 1 H), 1,52-1,62 (m, 3 H), 1,16-1,27 (m, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 521,5, TR = 2,85 min.

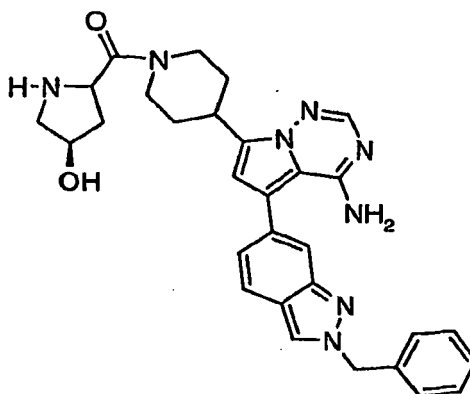
Ejemplo 468: Preparación de 7-{1-[(bencilamino)acetil]piperidin-4-il}-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,37-7,36 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 5,66 (s, 2 H) 4,46-4,56 (m, 1 H) 3,82-3,93 (m, 2 H) 3,77 (s, 1 H) 3,61-3,72 (m, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,07-3,19 (m, 1 H) 2,98-3,07 (m, 3 H), 2,75 (t, 1 H), 2,12-2,18 (m, 2 H) 2,00-2,10 (m, 4 H) 1,75-1,86 (m, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 571,6, TR = 2,97 min.

Ejemplo 469: Preparación de (3R)-5-({4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}carbonil)pirrolidin-3-ol

Quiral

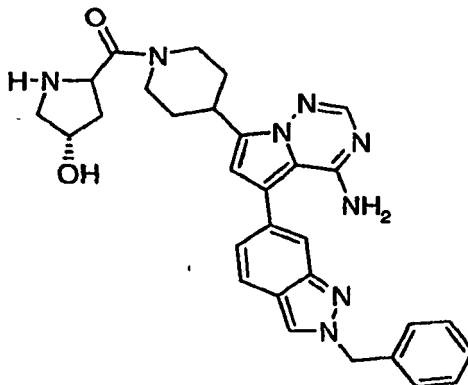


10 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,30-7,39 (m, 4 H), 7,16 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 6,97 Hz, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 2,81 (s, 1 H), 2,55-2,63 (m, 1 H), 2,20-2,28 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,03-2,14 (m, 5 H), 1,76-1,88 (m, 5 H), 1,65 (s, 1 H), 1,59 (s, 1 H), 1,47 (s, 1 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 537,5, TR = 2,79 min.

15

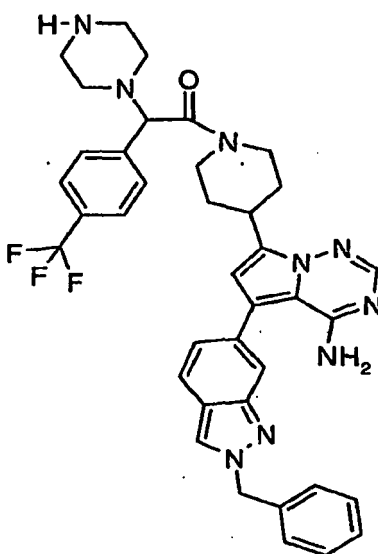
Ejemplo 470: Preparación de (3S)-5-({4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}carbonil)pirrolidin-3-ol

Quiral



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,30-7,39 (m, 4 H), 7,16 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 6,85 Hz, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 2,81 (s, 1 H), 2,60 (d, J = 3,18 Hz, 1 H), 2,20-2,28 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,02-2,14 (m, 5 H), 1,76-1,88 (m, 5 H), 1,65 (s, 1H), 1,57 (d, J = 10,27 Hz, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 537,5, TR = 2,81 min.

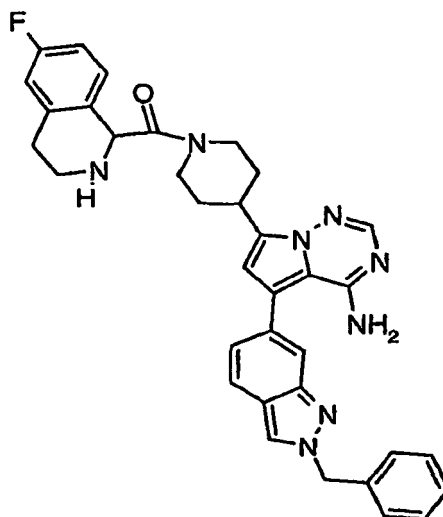
Ejemplo 471: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-(1-{piperazin-1-il[4-(trifluorometil)fenil]acetil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, J = 2,32 Hz, 1 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 7,64-7,75 (m, 3 H), 7,29-7,38 (m, 5 H), 7,07-7,18 (m, 1 H), 6,53-6,64 (m, 1 H), 5,66 (s, 3 H), 4,51 (s, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 2,65-2,76 (m, 4 H), 2,37 (s, 4 H), 2,17 (s, 1 H), 2,02-2,12 (m, 3 H), 1,76-1,85 (m, 5 H), 1,66 (s, 1 H), 0,98 (s, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 694,6, TR = 3,03 min.

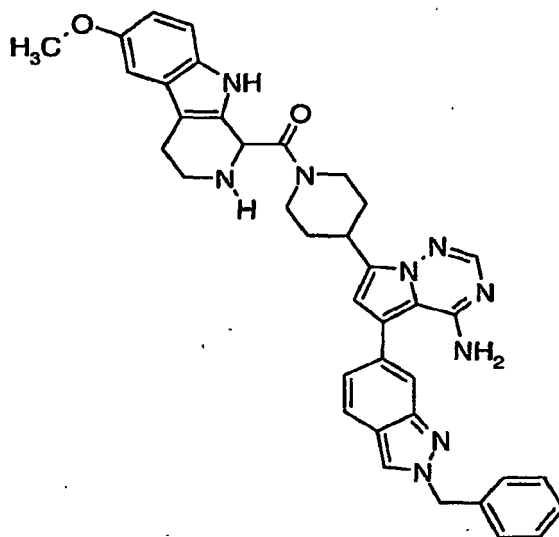
15

Ejemplo 472: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



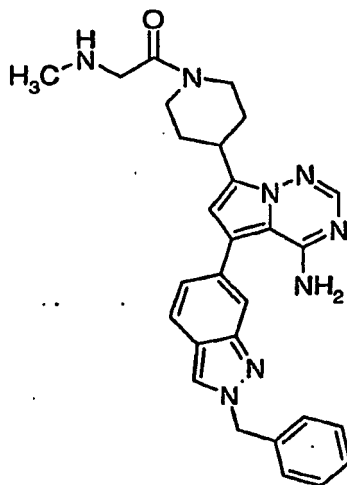
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,16 (d, 2 H), 6,90-7,01 (m, 4 H), 5,67 (s, 2 H), 4,95 (s, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 4,32-4,44 (m, 1 H), 3,01-3,13 (m, 1 H), 2,77-2,89 (m, 2 H), 2,75 (s, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,17 (s, 2 H), 2,04-2,14 (m, 4 H), 1,77-1,86 (m, 5 H), 1,58 (d, J = 15,65 Hz, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 601,5, TR = 2,96 min.

Ejemplo 473: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-{1-[(6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-1-il)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



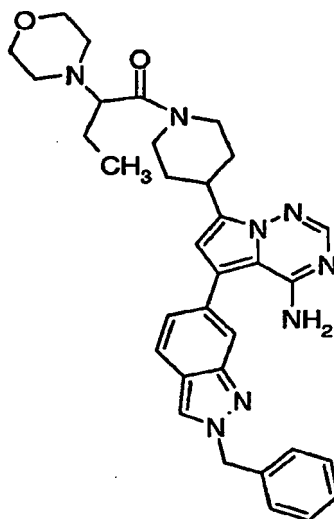
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,30-7,39 (m, 6 H), 7,12-7,22 (m, 3 H), 6,80-6,90 (m, 2 H), 6,64 (td, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 5,04 (s, 1 H), 3,69-3,80 (m, 2 H), 2,55-2,66 (m, 3 H), 2,15-2,18 (m, 3 H), 2,04-2,12 (m, 4 H), 1,92-2,01 (m, 1 H), 1,77-1,88 (m, 6 H), 1,60 (s, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 652,6, TR = 3,02 min.

Ejemplo 474: Preparación de 1-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-il}-2-metilamino-etanona



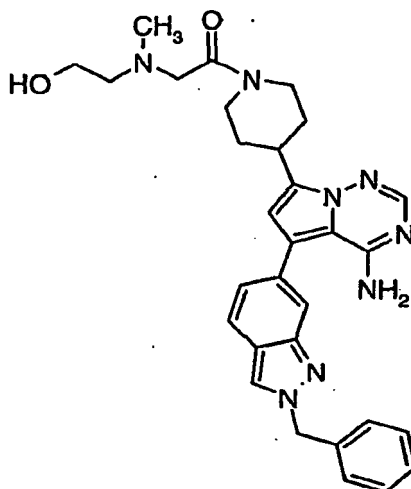
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,73-7,72 (m, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 7,34-7,32 (m, 2 H), 7,21 (dd, 1H), 6,53 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 4,71 (d, 1 H), 4,41 (t, 3H), 3,87 (d, 1 H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,20 (t, 1H), 2,79 (t, 1H), 2,42 (s, 3 H), 2,23-2,11 (m, 3 H), 1,91 (s, 1 H), 1,84 (s, 1 H), 1,73-1,63 (m, 2 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 495,5, TR = 2,20 min.

Ejemplo 475: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(2-morfolin-4-ilbutanoil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



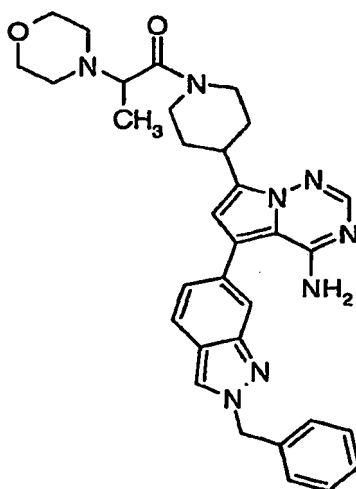
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,50-3,59 (m, 1 H), 2,70 (s, 1 H), 2,25-2,37 (m, 10 H), 2,17 (s, 2 H), 2,01-2,12 (m, 4 H), 1,82 (t, 2 H), 1,60-1,71 (m, 3 H), 1,53 (d, 1 H); EM CL-EM [M+H]⁺ = 579,3, TR = 2,85 min.

15 **Ejemplo 476: Preparación de 2-[(2-{4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)(metil)amino]etanol**



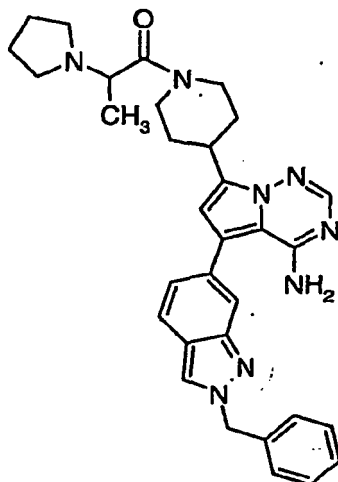
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 2 H), 7,81 (d, 2 H), 7,60 (s, 2 H), 7,29-7,39 (m, 8 H), 7,16 (dd, 2 H), 6,54-6,63 (m, 2 H), 3,02 (s, 1 H), 2,64 (t, 2 H), 2,00-2,11 (m, 1 H), 1,94 (d, 3 H), 1,75-1,86 (m, 4 H), 1,57 (cd, 3 H), 1,17-1,25 (m, 2 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 539,3, TR = 2,81 min.

5 **Ejemplo 477: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(2-morfolin-4-ilpropanoil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



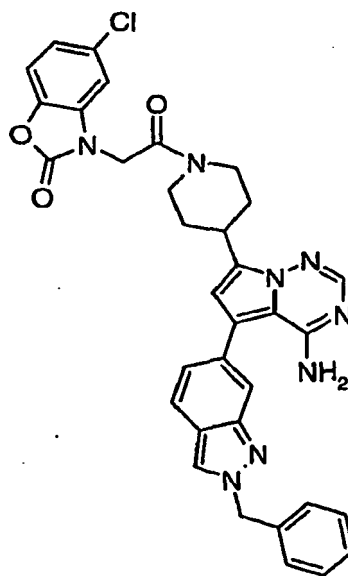
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 6 H), 7,16 (d, 2 H), 6,56-6,64 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,55 (d, 2 H), 4,25 (d, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 2,66-2,77 (m, 1 H), 2,45 (s, 4 H), 2,17 (s, 2 H), 2,02-2,14 (m, 5 H), 1,77-1,88 (m, 5 H), 1,48-1,60 (m, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 565,3, TR = 2,83 min.

Ejemplo 478: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(2-pirrolidin-1-ilpropanoil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



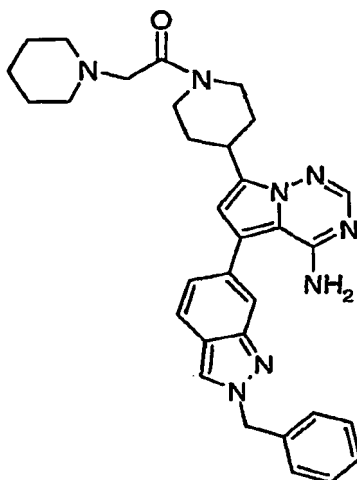
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 6 H), 7,15 (dd, 2 H), 5,60 (d, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,52 (s, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 2,64-2,73 (m, 1 H), 2,17 (s, 1H), 2,02-2,12 (m, 5 H), 1,76-1,86 (m, 4 H), 1,66 (s, 6 H), 1,58-1,64 (m, 2 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 549,3, TR = 2,87 min.

- 5 **Ejemplo 479:** Preparación de 3-(2-(4-(4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetil)-5-chloro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona



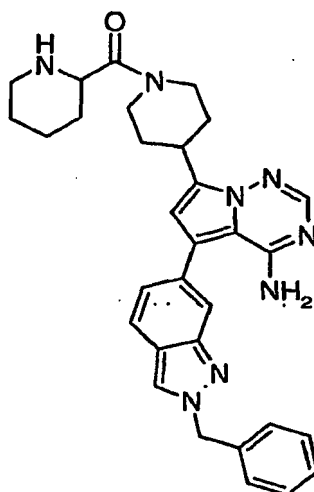
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,30-7,41 (m, 5 H), 7,12-7,22 (m, 2 H), 6,58-6,67 (m, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,82-4,92 (m, 2 H), 4,45 (s, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 2,85 (t, 1 H), 2,57 (s, 1 H), 2,17 (s, 2 H), 2,05-2,14 (m, 3 H), 1,88-1,98 (m, 1 H), 1,82 (t, 3 H), 1,57-1,68 (m, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 633,3, TR = 3,52 min.

Ejemplo 480: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(piperidin-1-ilacetil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



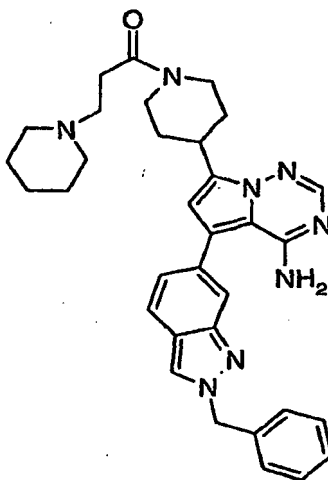
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 6 H), 7,15 (dd, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,48 (d, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 2,72 (t, 1 H), 2,35 (s, 5 H), 2,17 (s, 2 H), 2,02-2,12 (m, 4 H), 1,75-1,86 (m, 3 H), 1,65-1,75 (m, 1 H), 1,45-1,56 (m, 4 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,3$, TR = 2,85 min.

- 5 **Ejemplo 481: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(piperidin-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



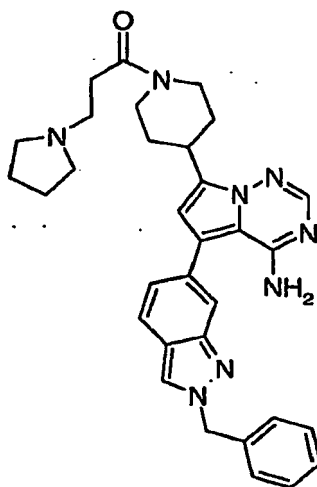
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,06-7,16 (m, 4 H), 6,92 (dd, J = 8,62, 1,16 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 5,43 (s, 3 H), 4,27 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 2,27 (d, J = 1,59 Hz, 3 H), 2,26 (s, 1 H), 1,94 (s, 1 H), 1,79-1,89 (m, 5 H), 1,52-1,64 (m, 6 H), 1,41 (d, 2 H), 1,21-1,32 (m, 2 H), 0,75 (s, 2 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,3$, TR = 2,83 min.

- Ejemplo 482: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(3-piperidin-1-ylpropanoyl)piperidin-4-yl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



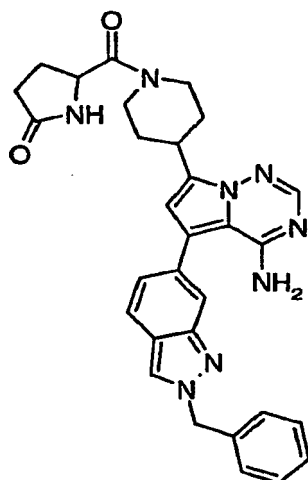
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,38 (m, 2 H), 7,15 (dd, 1 H), 5,66 (s, 3 H), 4,52 (d, 1 H), 2,08 (dd, 2 H), 1,78-1,87 (m, 1 H), 1,43-1,54 (m, 7 H), 1,31-1,41 (m, 4 H), 1,17-1,25 (m, 4 H), 1,05-1,15 (m, 7 H), 0,98 (s, 2 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 563,3, TR = 2,88 min.

- 5 **Ejemplo 483: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(3-pirrolidin-1-ilpropanoil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



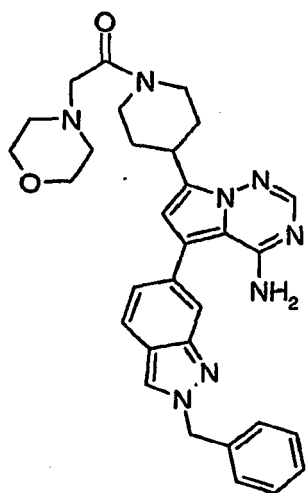
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,38 (m, 5 H), 7,15 (dd, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 2,56-2,67 (m, 3 H), 2,44 (s, 4 H), 2,17 (s, 2 H), 2,01-2,12 (m, 4 H), 1,98 (s, 1 H), 1,77-1,88 (m, 2 H), 1,60-1,71 (m, 4 H), 1,46-1,55 (m, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 549,3, TR = 2,84 min.

- Ejemplo 484: Preparación de 5-({4-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-il}carbonil)pirrolidin-2-ona**



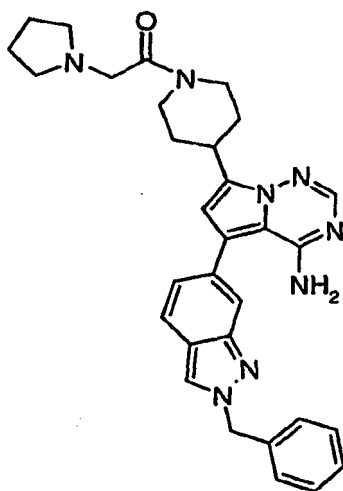
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,51-4,61 (m, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 2,29-2,40 (m, 1 H), 2,17 (s, 2 H), 2,03-2,14 (m, 7 H), 1,77-1,89 (m, 5 H), 1,63 (s, 1 H), 1,58 (d, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 535,3, TR = 2,98 min.

- 5 **Ejemplo 485: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(morfolin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



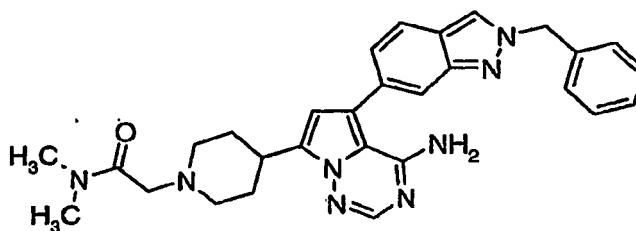
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,30-7,40 (m, 6 H), 7,16 (dd, 1 H), 6,57-6,65 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 2,69-2,79 (m, 1 H), 2,42 (s, 5 H), 2,18 (s, 2 H), 2,03-2,13 (m, 4 H), 1,82-1,87 (m, 2 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,47-1,58 (m, 1 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 551,3, TR = 2,82 min.

- Ejemplo 486: Preparación de 5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-7-[1-(pirrolidin-1-y)acetil]piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



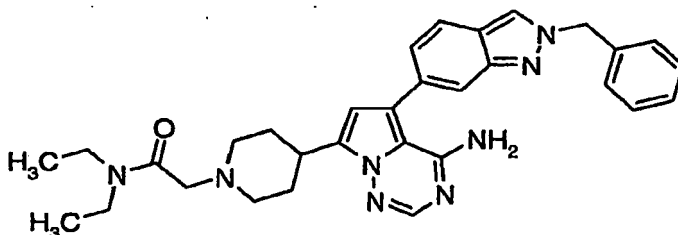
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 6 H), 7,15 (dd, 2 H), 6,55-6,65 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 2,72 (s, 1 H), 2,17 (s, 2 H), 2,00-2,11 (m, 5 H), 1,92 (d, 1 H), 1,76-1,87 (m, 3 H), 1,68 (s, 5 H); EM CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 535,3, TR = 2,84 min.

- 5 **Ejemplo 487:** 2-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-piperidin-1-yl}-*N,N*-dimetilacetamida



10 Se disolvió el Ejemplo 1 (150 mg, 0,33 mmol) en 1,5 ml de MeOH y se trató con EtN(iPr) $_2$ (0,17 ml, 0,98 mmol) seguido de la adición de 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (0,040 ml, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche durante una noche. El análisis por HPLC mostró una conversión de -75%. La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas, se enfrió a ta y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na $_2$ SO $_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando un instrumento ISCO® (gradiente de EtOH al 5%-40% (NH $_4$ OH al +1%)/EtOAc) y el producto que contenía fracciones se concentró, dando 64 mg del compuesto del título en forma de un vidrio. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,40-7,24 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,18-3,07 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H) 2,92 (d a, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,07 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H), 1,71 (dd, 2 H); EN-EM m/z 509,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,11.

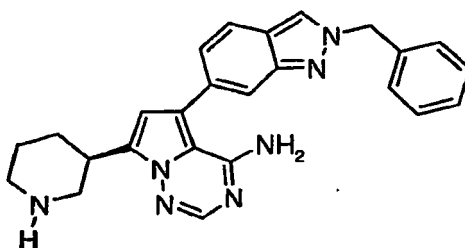
- 15 **Ejemplo 488:** 2-{4-[4-Amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-yl)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl]-piperidin-1-yl}-*N,N*-diethylacetamida



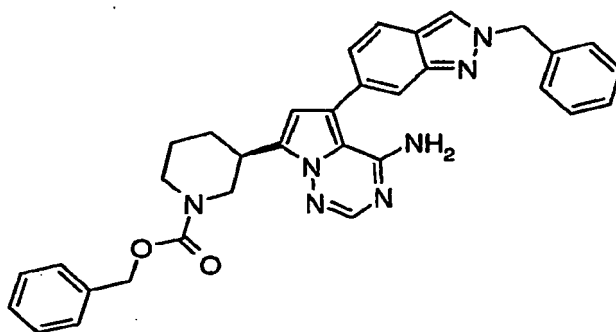
20 Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 487 y sustituyendo 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida por 2-cloro-*N,N*-diethylacetamida proporcionó el compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,40 (m, 4 H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,42 (c, 2H), 3,28 (c, 2H),

3,18 (s a, 2H) 3,13 (m, 1H) 2,95 (d a, 2 H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,75 (m, 2H); EN-EM m/z 537,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 2,351.

Ejemplo 489: (R)-5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

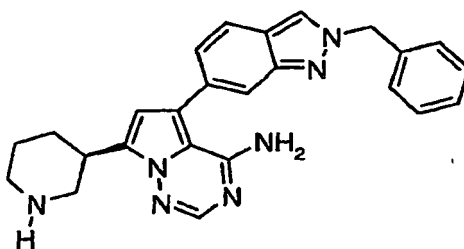


5 Etapa 1: Preparación de éster bencilico del ácido (R)-3-[4-amino-5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-piperidin-1-carboxílico



Se desgasificó DMF (4 ml) mediante un procedimiento de purga de vacío/lavado abundante de N_2 y después se añadieron el Intermedio I (860 mg, 2,00 mmol) y el Intermedio C (902 mg, 2,70 mmol). A esta mezcla se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-cloruro de paladio (II) (44 mg, 0,06 mmol) seguido de 5 ml de una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 , la mezcla se puso en un baño de aceite a 110 °C durante 4 h y se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (25 ml cada uno). Las fases se separaron, la fase ac. se extrajo con 2 x 25 ml de EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron a través de un lecho de 0,5" x 1" de SiO_2 (humedecido previamente con EtOAc), el lecho se lavó bien con EtOAc y se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó usando un instrumento ISCO® (Redi-Sep 40, eluyendo con EtOAc al 80%-100% (y EtOH al 2%)/hexanos), dando 597 mg del producto deseado. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,76 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 10H), 7,17 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,09 (s a, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,20-2,88 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,53 (m, 1H). EN-EM m/z 558,2 $[M+H]^+$, TR de HPLC (min) 3,15.

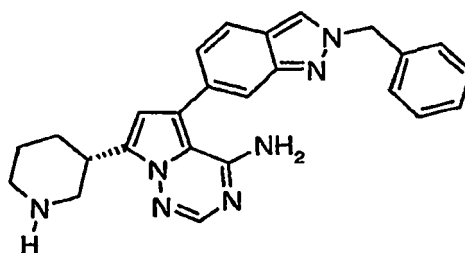
20 Etapa 2: Preparación el compuesto del título



El producto de la etapa 1 (256 mg) se mezcló con HCl acuoso 6 N, se calentó a reflujo durante 30 min (el análisis por HPLC mostró el consumo completo del MP) y después se dejó enfriar a ta. La mezcla se concentró al vacío, después se disolvió en agua (1 ml) y se añadió gota a gota acetonitrilo con agitación (~10 ml). La mezcla se agitó y comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se agitó durante 1 hora, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo, se secó en una estufa de vacío durante una noche y esta fracción (presumiblemente sal HCl)

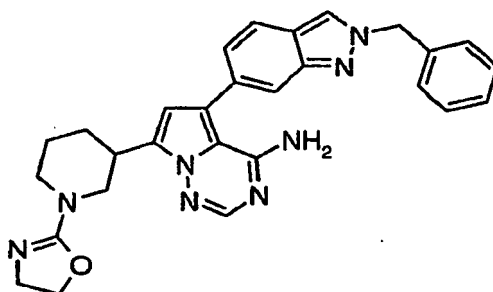
se apartó. El filtrado se concentró al vacío y el procedimiento se repitió (0,5 ml de agua y 20 ml de acetonitrilo). La mezcla se agitó durante una noche, después se enfrió en un baño de hielo durante 1 hora, el precipitado se recogió por filtración y se secó en una estufa de vacío (apartada). El filtrado de este procedimiento se vertió a través de una columna que contenía una resina de intercambio iónico ácida. La columna se lavó con acetonitrilo y el producto se eluyó lavando la columna con NH_3 2 M en MeOH. El filtrado se concentró, dando 46 mg del compuesto del título en forma de una base libre. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,92 (d, 1H), 2,58-2,30 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 2H). EN-EM m/z 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,17. Propiedades espectrales de la sal HCl: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,10 (d, 1H), 1,96-1,69 (m, 3H). EN-EM m/z 424,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,01.

Ejemplo 490: (S)-5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



Usando el procedimiento descrito en el ejemplo anterior, pero sustituyendo el Intermedio D D D por el Intermedio E E E, se preparó el compuesto del título. Las propiedades espectrales fueron idénticas en todos los aspectos con el isómero R.

Ejemplo 491: 5-(2-Bencil-2H-indazol-6-il)-7-[1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-piperidin-3-il]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



Se disolvió 5-(2-bencil-2H-indazol-6-il)-7-piperidin-3-il-pirrolo[2,14][1,2,4]triazin-4-ilamina (63 mg, 0,15 mmol) en 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de DMF, se trató con isocianato de 2-bromoetilo (0,013 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de -0,2 ml de agua. Esta mezcla se inyectó directamente a una HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el TFA del eluato se retiró por filtración a través de una resina ácida seguido de lavado con acetonitrilo. Después, el producto se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. El MeOH se retiró y el residuo se secó durante una noche en una estufa de vacío a 40 °C, proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,08 (m, 1H) 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 1H). EN-EM m/z 493,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR de HPLC (min) 2,29.

B. Actividad fisiológica

El efecto *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la presente invención se puede demostrar en los siguientes ensayos:

Ensayo bioquímico IGF-1R: formato SPA (96 pocillos):

Se añaden 80 μl de tampón de reacción quinasa (HEPES 50 mM a un pH de 7,5, MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, un 0,05 % (v/v) de Tween 20 y 0,2 mg/ml de BSA) a cada uno de los 96 pocillos de una placa de fondo blanco/transparente (Matrix N° Cat. 4924) que contiene proteína de fusión GST-IGF-1R (954-1367 aminoácidos) con His N-terminal

marcada (concentración final de la enzima 1,6 nM). Los compuestos de la invención se añaden, disueltos en DMSO, en los pocillos para generar concentraciones finales de 10 μM , 2 μM , 0,4 μM , 0,08 μM , 0,016 μM , 0,0032 μM , 0,00064 μM , y 0,000128 μM (a una concentración final de DMSO del 1% (v/v)) generando un compuesto inhibidor a dosis respuesta. La reacción quinasa se inicia por la adición de 20 μl de un sustrato péptido biotinilado poli-Glu-Tir (Schering CIS bio International; N° Cat. 61GTOBLB, a una concentración final de 28 nM) que contiene ^{33}P -ATP (Perkin-Elmer-NEN N° Cat. NEG 602H, 0,1 μCi por pocillo) y ATP (a una concentración final de 1,0 μM). La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 2 horas y se termina por adición de 50 μl de solución de terminación (de perlas de estreptavidina de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) a 10 mg/ml (Amersham N° Cat. RPNQ0007) en EDTA 150 mM), para concentraciones finales de 0,5 mg de perlas SPA y EDTA 50 mM por pocillo. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos y se centrifugan a 2.000 rpm durante 10 minutos. La incorporación de ^{33}P radiomarcado en el sustrato péptido se cuantifica en un contador de centelleo líquido Microbeta. Se utiliza estaurosporina (Sigma-Aldrich, N° Cat. 4400), a una concentración de 450 nM/pocillo, como control inhibidor positivo. Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición utilizando la siguiente ecuación. Los valores de la CI_{50} y la representación gráfica se generaron utilizando el programa de análisis de datos Analyze 5.

$$\% \text{ de inhibición} = 1 - (\text{T}_{\text{cpm}} - \text{B}_{\text{cpm}}) / (\text{P}_{\text{cpm}} - \text{B}_{\text{cpm}}) \times 100$$

$\text{T}_{\text{cpm}} = ^{33}\text{P}$ -cpm en presencia del compuesto de ensayo
 $\text{B}_{\text{cpm}} = ^{33}\text{P}$ -cpm en el control de fondo (no enzimático)

Ensayo de cytotblot p-(S473) AKT dependiente del IGF-1R

Se desarrolló un ensayo de cytotblot en líneas celulares tumorales humanas para evaluar la inhibición de señalización del IGF-1R por medición de la inhibición de la fosforilación de la AKT estimulada por el IGF-1 en el resto de serina 473 [p-(S473) AKT]. Las líneas celulares incluyen las A549 y H460 de carcinoma pulmonar de células no pequeñas, DU145 de carcinoma de próstata, MCF-7 de carcinoma de mama y Colo205 de carcinoma de colon. Además, el ensayo ha sido preparado para medir la fosforilación de la AKT inducida por IGF-1 e insulina, en la línea celular ovárica de hámster chino (CHO) sensible a IGF-1 e insulina.

Brevemente, las células en fase de crecimiento logarítmico se sembraron a una concentración de 50.000 células/pocillo en placas de lados negros y fondo transparente, revestidas con poli-D-lisina en 100 μl de medio de privación (medio RPMI que contiene BSA al 0,1% (p/v)) y se incubaron una noche a 37 °C en una incubadora al 5% de CO_2 . Al día siguiente las células se incubaron durante 1 hora a 37 °C en un 5% de CO_2 con los compuestos de la invención (soluciones madre 10 mM en DMSO). Los compuestos de la invención se diluyeron a concentraciones finales de 0,01 μM , 0,03 μM , 0,1 μM , 0,3 μM , 1,0 μM , 3,0 μM y 10 μM . Las células tratadas por el compuesto se estimularon entonces con IGF-1 (25 ng/ml) durante 10 minutos a 37 °C en una incubadora al 5% de CO_2 . Se utilizaron 50 ng/ml de IGF-1 o 50 ng/ml de insulina para las células CHO. Las células control se dejaron sin estimular o estimuladas con IGF-1, como se describió, en ausencia de compuesto para determinar las señales basal y máxima. Tras la incubación, el medio se retiró usando un colector de vacío y las células se lavaron una vez con solución salina tamponada-Tris (TBS). Las células se fijaron entonces por adición de formaldehído frío al 3,7% en TBS (200 μl /pocillo) durante 15 minutos a 4 °C. Después de la fijación, se aspiró el formaldehído y las células se permeabilizaron añadiendo metanol (50 μl /pocillo) a -20 °C durante 5 minutos. El metanol se aspiró y se añadió a cada pocillo 200 μl de tampón de bloqueo (con un 1,0% de BSA (p/v) en TBS que contiene un 0,05% de Tween 20 (v/p) (TBS-T), para bloquear los sitios de unión del anticuerpo no específico. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras retirar el tampón de bloqueo se añadieron 50 μl del anticuerpo primario p-(S473) AKT diluido 1:250 en tampón de bloqueo y la placa se incubó por al menos 1 hora (a temperatura ambiente), y hasta 18 horas a 4 °C dependiendo de la fuente del anticuerpo y/o la especie. Todos los anticuerpos p-(S473) AKT utilizados están disponibles comercialmente e incluyen los anticuerpos policlonales de conejo, monoclonales de conejo y monoclonales de ratón de múltiples vendedores (por ejemplo Cell Signaling Technology N°s de Cat 9277, 9271, 4058, 3787, 4051; Upstate Biotechnology, Inc. N°s de Cat 07-310, 05-669). Después de la incubación con el anticuerpo primario, las placas se lavaron 3 veces con TBS-T frío. El anticuerpo secundario anticonejo conjugado con peroxidasa de rábano rústico o antirratón se añadió a cada pocillo (100 μl en dilución 1:250 en tampón de bloqueo) y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras lavarla cuatro veces con TBS-T helado, se añadió un reactivo aumentador de quimioluminiscencia (ECL) (100 μl por pocillo) y se mezcló durante 1 minuto. La señal del ECL se detectó utilizando un contador Perkin-Elmer Víctor 5 Multilabel. Los resultados se expresan como porcentajes de inhibición utilizando la siguiente ecuación. Los valores de la CI_{50} y la representación gráfica se generaron utilizando el programa de análisis de datos Analyze 5.

$$\% \text{ inhibition} = 1 - (\text{S}_i - \text{S}_b) / (\text{S}_{w0} - \text{S}_b) \times 100.$$

S_i = Señal con inhibidor

S_b = Señal de fondo (señal en ausencia de anticuerpo primario p-(S473)AKT)

S_{w0} = Señal sin inhibidor (señal máxima p-(S473)AKT)

Los compuestos ejemplares se ensayaron y mostraron una $Cl_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ en al menos uno de los ensayos anteriores, y se consideraron como activos.

El efecto *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención se puede demostrar utilizando modelos de xenoinjertos tumorales humanos, por ejemplo Colo205, H460 y similares. Los modelos tumorales se establecieron por implantación subcutánea de células tumorales en la región del flanco trasero de ratones hembra NRC atímicas. Tras la implantación, las células crecieron y se dejaron alcanzar un tamaño predeterminado, normalmente aproximadamente 100 mm^3 , antes de iniciar el tratamiento. Los ratones que tenían el tumor recibieron los compuestos de la invención por vía oral o parenteral en un vehículo adecuado de dosificación a dosis de aproximadamente $0,1 \text{ mg/kg}$ a aproximadamente 500 mg/kg cada día hasta que se alcanzó un punto final predeterminado, normalmente desde aproximadamente 9 días hasta aproximadamente 45 días. Durante el periodo de tratamiento, se midió la longitud y anchura de cada tumor, utilizando calibres electrónicos, cada 2 o 3 días o diariamente, y se calculó el volumen del tumor (mm^3) en cada medición, basándose en la ecuación de longitud x [(anchura²)/2]. Se utilizó la inhibición de crecimiento tumoral (ICT%) para evaluar el efecto antitumoral de los compuestos de la invención. El ICT% se calculó como $100\% - (T / V \times 100)$, donde T = volumen tumoral final de un grupo tratado, y C = el volumen tumoral final del grupo con vehículo. Se utilizó un ensayo t student de doble cola para el análisis estadístico y se consideró significativa una $p \leq 0,05$. Se consideró una dosificación eficaz la dosis que proporcionó un $\text{ICT}\% \geq 50\%$.

C. Ejemplos operativos relativos a composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas como sigue:

20 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato magnésico. Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

25 Preparación:

La mezcla del principio activo, la lactosa y el almidón se granula con un 5% de solución (m/m) de la PVP en agua. Tras el secado, los gránulos se mezclan con estearato magnésico durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa habitual de comprimidos (formato de comprimido, véase anteriormente). La fuerza de moldeado aplicada es típicamente de 15 kN.

30 **Suspensión para administración vía oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantano de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua.

Una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención se proporciona en 10 ml de suspensión oral.

35 Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y el principio activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitado. La agitación se continúa durante aproximadamente 6 h, hasta que el Rhodigel esté completamente hinchado.

Solución para administración vía intravenosa 1:

40 Composición: 100-200 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua, opcionalmente con un 15% de Cremophor EL, y opcionalmente con un 15% de alcohol etílico, y opcionalmente 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido cítrico o ácido clorhídrico.

Preparación:

45 El compuesto del Ejemplo 1 y el polietilenglicol 400 se disuelven en el agua, con agitación. La solución se filtra en esterilidad (tamaño de poro de $0,22 \mu\text{m}$) y se carga en botellas de infusión esterilizadas por calor en condiciones asépticas. Las botellas de infusión se sellan con sellos de goma.

Solución para administración vía intravenosa 2:

Composición: 100-200 mg del compuesto del Ejemplo 1, solución salina, opcionalmente con un 15% por peso de Cremophor EL, y opcionalmente con un 15% por peso de alcohol etílico, y opcionalmente 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido cítrico o ácido clorhídrico.

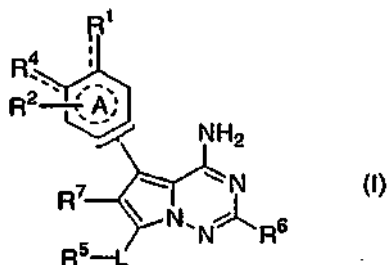
Preparación:

El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve en la solución salina, con agitación. Opcionalmente se añade el Cremophor EL, el alcohol etílico o el ácido. La solución se filtra en esterilidad (tamaño de poro de 0,22 μm) y se carga en botellas de infusión esterilizadas por calor en condiciones asépticas. Las botellas de infusión se sellan con sellos de goma.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que
 5 las líneas de puntos entre el anillo A y los primeros átomos de los grupos R¹ y R⁴, respectivamente, indican posibles dobles enlaces, si fuera necesario para las estructuras de R¹ y R⁴ ;
 el círculo de puntos en el anillo A indica que el anillo A es aromático;
 el paréntesis indica los átomos de carbono del anillo A a los que se puede unir la pirrolotriazina;

10 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa H o halógeno;
 R⁴ representa

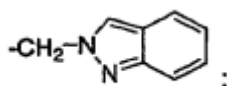
• -C(O)-NR⁸R⁹ en el que

R⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

15 R⁹ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

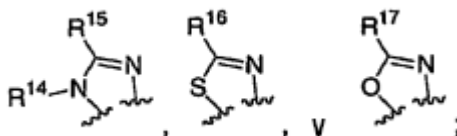
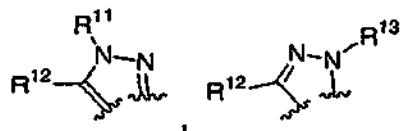
• -OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido; o



o

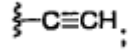
R¹ y R⁴ pueden estar unidos y tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo condensado que tiene una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en



en los que
 R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₃), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₃), piridilalquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente, o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹² representa

H;
alquilo (C₁-C₄);
halógeno;



5

CN; o
NR^{12a}R^{12b} en el que

R^{12a} representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R^{12b} representa H, alquilo (C₁-C₃), bencilo, o alquilo -C(O)-(C₁-C₄);

10

R¹³ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹⁶ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

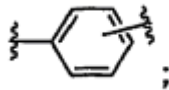
R¹⁷ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

15

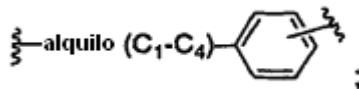
L representa

- un enlace;
- alcanodiilo (C₁-C₆);
- alquendiilo (C₃-C₅);
- alquindiilo (C₃-C₅);
- un grupo carbonilo;

20



•



25

•



•

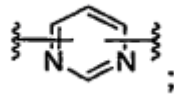


•



30

•



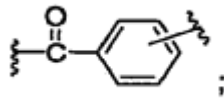
- -C(O)-CH₂-;
- -CH₂-C(O)-;

•

5

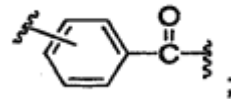


•



•

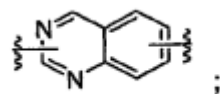
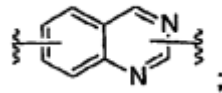
10



•

o

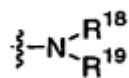
•



15

R⁵ representa

•



20

en el que
R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
R¹⁹ representa

- H;
- alquilo (C₁-C₃);

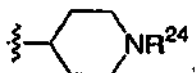
cicloalquilo (C₃-C₇);
(CH₂)_a-OR²⁰ en el que

R²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
el subíndice "a" representa 2, 3 o 4;

5

C(O)-R²¹ en el que

R²¹ representa alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o NR²²R²³ en el que
R²² y R²³ cada uno representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃);



en el que

10

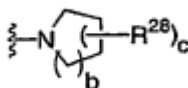
R²⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o -C(O)-Oalquilo (C₁-C₄);

SO₂R²⁵ en el que

R²⁵ representa alquilo (C₁-C₃) o -NR²⁶R²⁷ en el que

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

.



15

en el que

el subíndice "b" representa 0, 1 o 2;
el subíndice "c" representa 0, 1 o 2; y
R²⁸ representa

20

H;

alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OR²⁹ en el que

R²⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

OR³⁰ en el que

R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

25

halógeno;

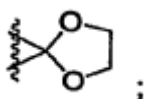
-C(O)-R³¹ en el que

R³¹ representa alquilo (C₁-C₃);

30

-NR³²R³³ en el que R³² y R³³ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o R³² y
R³³ pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un
anillo de pirrolidina o de piperidina;

-C(O)-NR³⁴R³⁵ en el que R³⁴ y R³⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

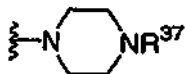


35

o

$-\text{CO}_2\text{R}^{36}$ en el que R^{36} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

•



5

en el que
 R^{37} representa

H;
alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 $(\text{CH}_2)_d\text{-OR}^{38}$ en el que

10

el subíndice "d" representa 2, 3, o 4; y
 R^{38} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);
 $(\text{CH}_2)_e\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_f\text{-NR}^{39}\text{R}^{40}$ en el que

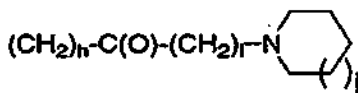
15

el subíndice "e" representa 0 o 1;
el subíndice "f" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R^{39} y R^{40} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o R^{39} y R^{40} pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6 miembros que también contiene O, S, o NR^{41} en el que R^{41} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

C(O)-OR^{42} en el que

20

R^{42} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);



en el que el anillo que contiene N está

25

opcionalmente sustituido con halógeno; y
el subíndice "h" representa 0 o 1;
el subíndice "i" representa 0, 1, 2 o 3;
el subíndice "j" representa 0 o 1;

$(\text{CH}_2)_k\text{-C(O)-R}^{43}$ en el que

30

el subíndice "k" representa 0 o 1; y
 R^{43} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con halógeno, o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con halógeno;

$(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{R}^{44}$ en el que

35

el subíndice "m" representa 1, 2, o 3; y
 R^{44} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), o $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ en el que R^{45} y R^{46} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

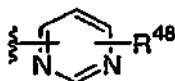
$(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$ en el que

el subíndice "n" representa 1, 2, o 3;



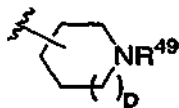
en el que

R^{47} representa CN o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); o



en el que

R^{48} representa H o alquilo (C_1-C_3)



5

en el que

el subíndice "p" representa 0, 1 o 2; y

el anillo está opcionalmente sustituido en el carbono con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo (C_1-C_3);

10

R^{49} representa

H;

alquilo (C_1-C_4);

$(CH_2)_q-OR^{50}$ en el que

15

el subíndice "q" representa 2, 3 o 4; y

R^{50} representa H o alquilo (C_1-C_3);

cicloalquilo (C_3-C_6);

$(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-NR^{51}R^{52}$ en el que

20

el subíndice "r" representa 0 o 1;

el subíndice "s" representa 0, 1, 2 o 3; y

R^{51} y R^{52} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3), o R^{51} y R^{52} pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6 miembros que también contiene O, S o NR^{53} en el que R^{53} representa H o alquilo (C_1-C_3);

$C(O)-(CH_2)_t-OR^{54}$ en el que;

25

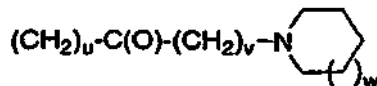
el subíndice "t" representa 0, 1, 2, o 3; y

R^{54} representa H o alquilo (C_1-C_4);



en el que

R^{55} y R^{56} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);



30

en el que

el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno;

el subíndice "u" representa 0 o 1;

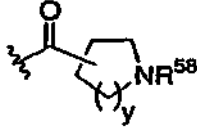
el subíndice "v" representa 0, 1, 2 o 3; y

el subíndice "w" representa 0 o 1;

35

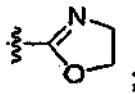
$(CH_2)_x-C(O)-R^{57}$ en el que

el subíndice "x" representa 0 o 1; y
 R^{57} representa alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno, o representa cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con halógeno;



5 en el que

el subíndice "y" representa 0 o 1; y
 R^{58} representa H o alquilo (C₁-C₃);



10 o

-SO₂R⁵⁹ en el que

R^{59} representa alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), o -NR⁶⁰R⁶¹ en el que R^{60} y R^{61} representan H o alquilo (C₁-C₃);

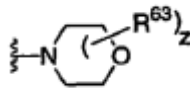
• OR⁶² en el que

15 R^{62} representa H o alquilo (C₁-C₃);

• halógeno;

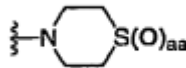
• CN;

•



20 en el que
 R^{63} representa alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno; y el subíndice "z" representa 0, 1 o 2;

•



25 en el que
 el subíndice "aa" representa 0, 1, o 2;

•



30 en el que
 R^{64} representa

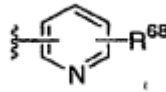
H;
 alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno;
 -C(O)-(CH₂)_{bb}-NR⁶⁵R⁶⁶ en el que

5 el subíndice "bb" representa 0, 1, 2, o 3;
 R⁶⁵ y R⁶⁶ son independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o
 R⁶⁵ y R⁶⁶ pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están
 unidos forman un anillo de pirrolidina;

10 -C(O)-alquilo (C₁-C₄);
 -C(O)-Oalquilo (C₁-C₄);
 -SO₂R⁶⁷ en el que

R⁶⁷ representa alquilo (C₁-C₃);

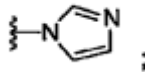
•



15 en el que

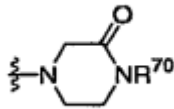
R⁶⁸ representa alquilo (C₁-C₃);

•



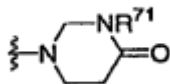
20 • -SO₂R⁶⁹ en el que
 R⁶⁹ representa alquilo (C₁-C₃);
 • -O-CH₂-fenilo

•



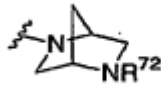
25 en el que
 R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

•



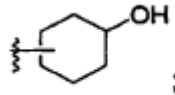
30 en el que
 R⁷¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

•



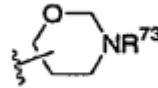
en el que
 R^{72} representa H, alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O(t-butilo);

•



5

•

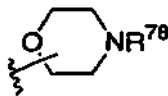


en el que
 R^{73} representa

10

H
 alquilo (C₁-C₃);

•

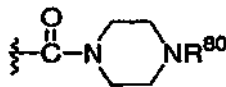


15

en el que
 R^{78} representa

20

H
 alquilo (C₁-C₃);
 cicloalquilo (C₃-C₆);
 -SO₂R⁷⁹ en el que R⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);
 -C(O)-alquilo (C₁-C₃);
 -C(O)-(fenilo opcionalmente sustituido);

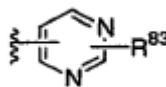


25

en el que R^{80} representa H o alquilo (C₁-C₃);
 -(CH₂)_{ee}-C(O)-(CH₂)_{ff}-NR⁸¹R⁸² en el que

el subíndice "ee" representa 0 o 1;
 el subíndice "ff" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R^{81} y R^{82} representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

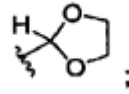
•



30

en el que
 R^{83} representa H o alquilo (C₁-C₃);

•



•

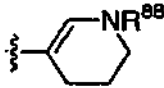


5

en el que
 R^{85} representa H, alquilo (C_1-C_3), o $-(CH_2)_{ii}-C(O)-(CH_2)_{jj}-NR^{86}R^{87}$ en el que
 el subíndice "ii" representa 0 o 1;
 el subíndice "jj" representa 0, 1, 2 o 3; y
 R^{86} y R^{87} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

10

•

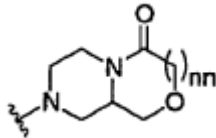


en el que

R^{88} representa H, alquilo (C_1-C_3), o $-(CH_2)_{kk}-C(O)-(CH_2)_{mm}-NR^{89}R^{90}$ en el que
 el subíndice "kk" representa 0 o 1;
 el subíndice "mm" representa 0, 1, 2 o 3; y
 R^{89} y R^{90} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

15

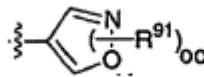
•



en el que el subíndice "nn" representa 0 o 1;

20

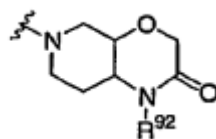
•



en el que
 el subíndice "oo" representa 0, 1, o 2; y
 R^{91} representa alquilo (C_1-C_3);

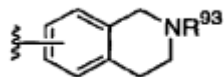
25

•



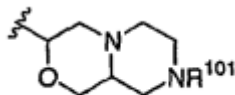
en el que R^{92} representa H o alquilo (C_1-C_3);

•



en el que
R⁹³ representa

- 5 H;
(CH₂)_{pp}-OR⁹⁴ en el que
el subíndice "pp" representa 2 o 3; y
R⁹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);
- 10 (CH₂)_{qq}-C(O)-(CH₂)_n-NR⁹⁵R⁹⁶ en el que
el subíndice "qq" representa 0 o 1;
el subíndice "rr" representa 0 o 1; y
R⁹⁵ y R⁹⁶ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);
- C(O)-R⁹⁷ en el que
R⁹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);
- 15 -SO₂R⁹⁸ en el que
R⁹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
- cicloalquilo (C₃-C₆);
20 (CH₂)_{ss}-CH(OR⁹⁹)-(CH₂)_{tt}R¹⁰⁰ en el que
el subíndice "ss" representa 0 o 1;
el subíndice "tt" representa 1, 2, o 3; y
R⁹⁹ y R¹⁰⁰ cada uno representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃);



en el que
R¹⁰¹ representa

- 25 H;
alquilo (C₁-C₃);
cicloalquilo (C₃-C₆);
(CH₂)_{uu}-OR¹⁰² en el que
- 30 el subíndice "uu" representa 2 o 3; y
R¹⁰² representa H o alquilo (C₁-C₃);
- SO₂R¹⁰³ en el que
R¹⁰³ representa alquilo (C₁-C₃);
- 35 (CH₂)_{vv}-C(O)-(CH₂)_{ww}-NR¹⁰⁴R¹⁰⁵ en el que
el subíndice "v v" representa 0 o 1;
el subíndice "w w" representa 0 o 1; y
R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);
- C(O)O(t-butilo);
C(O)-R¹⁰⁶ en el que

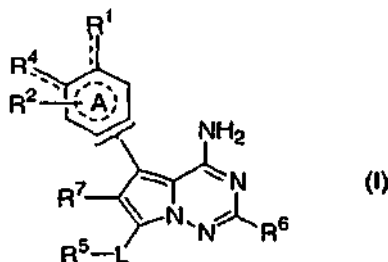
R¹⁰⁶ representa alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con OR¹⁰⁷ en el que

R¹⁰⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

R⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
R⁷ representa H, CN, o alquilo (C₁-C₃);

5 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1



en la que

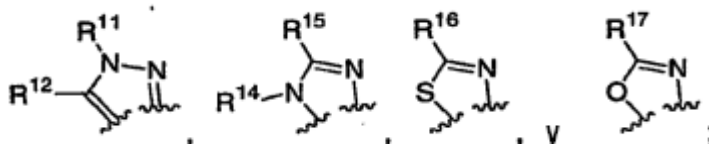
10 las líneas de puntos entre el anillo A y los primeros átomos de los grupos R¹ y R⁴, respectivamente indican posibles dobles enlaces, si fuera necesario para las estructuras de R¹ y R⁴;
el círculo de puntos en el anillo A indica que el anillo A es aromático;
el paréntesis indica los átomos de carbono del anillo A a los que se puede unir la pirrolotriazina;

15 R¹ representa H o halógeno;
R² representa H o halógeno;
R⁴ representa
-OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido; o

o

20 R¹ y R⁴ pueden estar unidos, y tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo condensado que tiene una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en



en los que

25 R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), piridilalquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;
R¹² representa

H;
alquilo (C₁-C₄);
halógeno

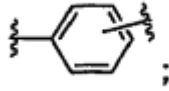
30 $\frac{1}{2}$ -C=CH;

CN; o
NR^{12a}R^{12b} en el que

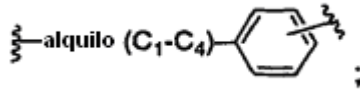
35 R^{12a} representa H o alquilo (C₁-C₃); y
R^{12b} representa H, alquilo (C₁-C₃), bencilo, o -C(O)-alquilo (C₁-C₄);
R¹⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;
R¹⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;
R¹⁶ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;
R¹⁷ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

L representa
 • un enlace;
 • alcanodiilo (C₁-C₆);
 • un grupo carbonilo;

5 •



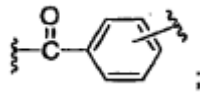
•



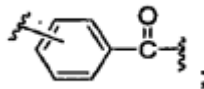
•



10 •

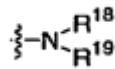


o •



15 R⁵ representa

•



20 en el que
 R¹⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);
 R¹⁹ representa

H;

25 alquilo (C₁-C₃);
 cicloalquilo (C₃-C₇);
 (CH₂)_a-OR²⁰ en el que

R²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);
 y el subíndice "a" representa 2, 3, o 4;

C(O)-R²¹ en el que

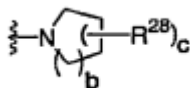
30 R²¹ representa alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o NR²²R²³ en el que
 R²² y R²³ cada uno representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

SO₂R²⁵ en el que

R²⁵ representa alquilo (C₁-C₃) o -NR²⁶R²⁷ en el que

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



5

en el que

el subíndice "b" representa 0, 1 o 2;

el subíndice "c" representa 0, 1, o 2; y

R²⁸ representa

10

H;

alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OR²⁹ en el que

R²⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

OR³⁰ en el que

R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

15

halógeno;

-C(O)-R³¹ en el que

R³¹ representa alquilo (C₁-C₃);

-C(O)-NR³⁴R³⁵ en el que R³⁴ y R³⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃); o

-CO₂R³⁶ en el que R³⁶ representa alquilo (C₁-C₄);

20

•



en el que

R³⁷ representa

25

H;

alquilo (C₁-C₄);

(CH₂)_d-OR³⁸ en el que

el subíndice "d" representa 2, 3, o 4; y

R³⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

30

cicloalquilo (C₃-C₆);

(CH₂)_e-C(O)-(CH₂)_f-NR³⁹R⁴⁰ en el que

el subíndice "e" representa 0 o 1;

el subíndice "f" representa 0, 1, 2, o 3; y

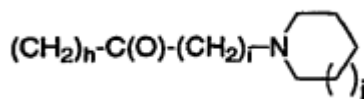
R³⁹ y R⁴⁰ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o R³⁹ y R⁴⁰ pueden estar

unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6

miembros que también contiene O, S, o NR⁴¹ en el que R⁴¹ representa H o alquilo (C₁-

C₃);

35



en el que el anillo que contiene N está

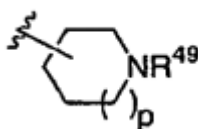
opcionalmente sustituido con halógeno; y
 el subíndice "h" representa 0 o 1;
 el subíndice "i" representa 0, 1, 2, o 3;

5 el subíndice "j" representa 0 o 1; o

$(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{R}^{44}$ en el que

el subíndice "m" representa 1, 2, o 3; y
 R^{44} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), o $\text{-NR}^{45}\text{R}^{46}$ en el que R^{45} y R^{46} representan
 independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

10 •



en el que

el subíndice "p" representa 0, 1, o 2; y

el anillo está opcionalmente sustituido sobre el carbono con hasta dos sustituyentes seleccionados
 independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);
 R^{49} representa

15

H;
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 $(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{50}$ en el que

20 el subíndice "q" representa 2, 3, o 4; y
 R^{50} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);

$(\text{CH}_2)_r\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^{51}\text{R}^{52}$ en el que

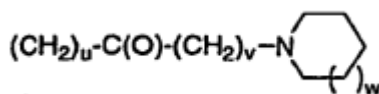
25 el subíndice "r" representa 0 o 1;
 el subíndice "s" representa 0, 1, 2, o 3; y R^{51} y R^{52} representan independientemente H o
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o R^{51} y R^{52} pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que
 están unidos forman un heterociclo de 6 miembros que también contiene O, S, o NR^{53} en
 el que R^{53} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

$\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_t\text{OR}^{54}$ en el que

30 el subíndice "t" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R^{54} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);



en el que
 R^{55} y R^{56} representan independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);



35

en el que

el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno;
 el subíndice "u" representa 0 o 1;
 el subíndice "v" representa 0, 1, 2, o 3; y

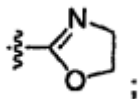
el subíndice "w" representa 0 o 1;

$(\text{CH}_2)_x\text{-C(O)-R}^{57}$ en el que

el subíndice "x" representa 0 o 1; y

R^{57} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con halógeno, o representa a cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con halógeno;

5



o

$\text{-SO}_2\text{R}^{59}$ en el que

R^{59} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), o $\text{-NR}^{60}\text{R}^{61}$ en el que R^{60} y R^{61} representan H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

10

• OR^{62} en el que

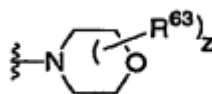
R^{62} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

• halógeno;

• CN;

15

•

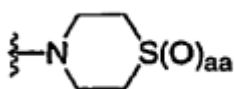


en el que

R^{63} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno; y el subíndice "z" representa 0, 1, o 2;

20

•



en el que

el subíndice "aa" representa 0, 1, o 2;

•



25

en el que

R^{64} representa

H;

alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno; $\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_{bb}\text{-NR}^{65}\text{R}^{66}$ en el que

30

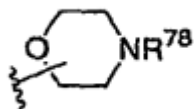
el subíndice "bb" representa 0, 1, 2, o 3;

R^{65} y R^{66} son independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o

R^{65} y R^{66} pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un anillo de pirrolidina;

-C(O)-alquilo (C₁-C₄);
 -C(O)-Oalquilo (C₁-C₄);

•



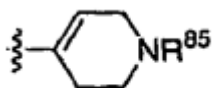
5 en el que
 R⁷⁸ representa

H
 alquilo (C₁-C₃);
 cicloalquilo (C₃-C₆);
 10 -SO₂R⁷⁹ en el que R⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);
 -C(O)-alquilo (C₁-C₃);
 -(CH₂)_{ee}-C(O)-(CH₂)_{ff}-NR⁸¹R⁸² en el que

el subíndice "ee" representa 0 o 1;

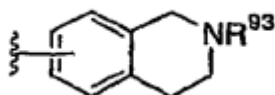
15 el subíndice "ff" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R⁸¹ y R⁸² representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



20 en el que
 R⁸⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o -(CH₂)_{ii}-C(O)-(CH₂)₂-NR⁸⁶R⁸⁷ en el que
 el subíndice "ii" representa 0 o 1;
 el subíndice "jj" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R⁸⁶ y R⁸⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



25 en el que
 R⁹³ representa

H;
 (CH₂)_{pp}-OR⁹⁴ en el que

30 el subíndice "pp" representa 2 o 3; y
 R⁹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

(CH₂)_{qq}-C(O)-(CH₂)_{rr}-NR⁹⁵R⁹⁶ en el que

el subíndice "qq" representa 0 o 1;
 el subíndice "rr" representa 0 o 1; y
 R⁹⁵ y R⁹⁶ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

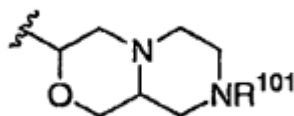
35 C(O)-R⁹⁷ en el que

R⁹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

-SO₂R⁹⁸ en el que

R⁹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

•



5 en el que
R¹⁰¹ representa

H;
alquilo (C₁-C₃);
cicloalquilo (C₃-C₆);
10 (CH₂)_{uu}-OR¹⁰² en el que

el subíndice "uu" representa 2 o 3; y
R¹⁰² representa H o alquilo (C₁-C₃);

SO₂R¹⁰³ en el que

R¹⁰³ representa alquilo (C₁-C₃);

15 (CH₂)_{vv}-C(O)-(CH₂)_{ww}-NR¹⁰⁴R¹⁰⁵ en el que

el subíndice "v v" representa 0 o 1;
el subíndice "w w" representa 0 o 1; y
R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

C(O)-R¹⁰⁶ en el que

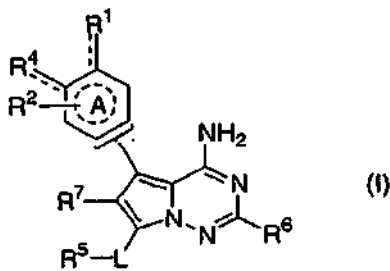
20 R¹⁰⁶ representa alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con OR¹⁰⁷ en el que

R¹⁰⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

R⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
R⁷ representa H, CN, o alquilo (C₁-C₃);

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. El compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1



en la que

las líneas de puntos entre el anillo A y los primeros átomos de los grupos R¹ y R⁴, respectivamente indican posibles
30 dobles enlaces, si fuera necesario para las estructuras de R¹ y R⁴;

el círculo de puntos en el anillo A indica que el anillo A es aromático;

el paréntesis indica los átomos de carbono del anillo A a los que se puede unir la piperotriazina;

R¹ representa H o halógeno;

R² representa H o halógeno;

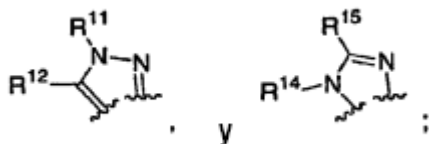
R⁴ representa

35 -OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa H, alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido; o

o

5 R¹ y R⁴ pueden estar unidos, y tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo condensado que tiene una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en

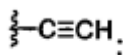


en los que

10 R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), piridilalquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

R¹² representa

H;
alquilo (C₁-C₄);
halógeno



15

CN; o
NR^{12a}R^{12b} en el que

R^{12a} representa H o alquilo (C₁-C₃); y
R^{12b} representa H, alquilo (C₁-C₃), bencilo, o -C(O)-alquilo (C₁-C₄);

20

R¹⁴ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

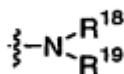
R¹⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o bencilo opcionalmente sustituido;

L representa
• un enlace; o
• alcanodiilo (C₁-C₆);

25 R⁵

representa

•



en el que

30 R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

R¹⁹ representa

H;
alquilo (C₁-C₃);
cicloalquilo (C₃-C₇)

(CH₂)_a-OR²⁰ en el que

35

R²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
el subíndice "a" representa 2, 3, o 4;

C(O)-R²¹ en el que

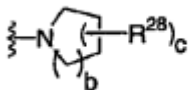
R²¹ representa alquilo (C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido, o NR²²R²³ en el que
R²² y R²³ cada uno representa independientemente un H o alquilo (C₁-C₃);

SO₂R²⁵ en el que

R²⁵ representa alquilo (C₁-C₃) o -NR²⁶R²⁷ en el que

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



5

en el que

el subíndice "b" representa 0, 1 o 2;

el subíndice "c" representa 0, 1, o 2; y

R²⁸ representa

10

H;

alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OR²⁹ en el que

R²⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

OR³⁰ en el que

R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

15

halógeno;

-C(O)-R³¹ en el que

R³¹ representa alquilo (C₁-C₃);

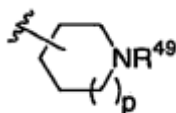
-C(O)-NR³⁴R³⁵ en el que R³⁴ y R³⁵ representan independientemente

H o alquilo (C₁-C₃); o

20

-CO₂R³⁶ en el que R³⁶ representa alquilo (C₁-C₄);

•



en el que

el subíndice "p" representa 0, 1, o 2; y

25

el anillo está opcionalmente sustituido sobre el carbono con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo (C₁-C₃);

R⁴⁹ representa

H;

alquilo (C₁-C₄);

30

(CH₂)_q-OR⁵⁰ en el que

el subíndice "q" representa 2, 3, o 4; y

R⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

cicloalquilo (C₃-C₆);

(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-NR⁵¹R⁵² en el que

35

el subíndice "r" representa 0 o 1;

el subíndice "s" representa 0, 1, 2, o 3; y

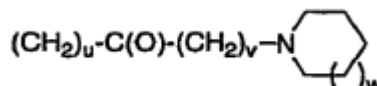
R⁵¹ y R⁵² representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃), o R⁵¹ y R⁵² pueden estar unidos y tomados en conjunto con el N al que están unidos forman un heterociclo de 6

miembros que también contiene O, S, o NR⁵³ en el que R⁵³ representa H o alquilo (C₁-C₃);



en el que

5 R⁵⁵ y R⁵⁶ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);



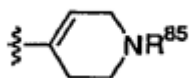
en el que

10 el anillo está opcionalmente sustituido con halógeno;
 el subíndice "u" representa 0 o 1;
 el subíndice "v" representa 0, 1, 2, o 3; y
 el subíndice "w" representa 0 o 1; o

-SO₂R⁵⁹ en el que

15 R⁵⁹ representa alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), o -NR⁶⁰R⁶¹ en el que R⁶⁰ y R⁶¹ representan H o alquilo (C₁-C₃);

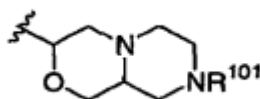
•



en el que

20 R⁸⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), o -(CH₂)_{ii}-C(O)-(CH₂)_{jj}-NR⁸⁶R⁸⁷ en el que
 el subíndice "ii" representa 0 o 1;
 el subíndice "jj" representa 0, 1, 2, o 3; y
 R⁸⁶ y R⁸⁷ representan independientemente H o alquilo (C₁-C₃);

•



en el que

25 R¹⁰¹ representa

H;
 alquilo (C₁-C₃);
 cicloalquilo (C₃-C₆);
 (CH₂)_{uu}-OR¹⁰² en el que

30 el subíndice "uu" representa 2 o 3; y
 R¹⁰² representa H o alquilo (C₁-C₃);

SO₂R¹⁰³ en el que

R¹⁰³ representa alquilo (C₁-C₃);

(CH₂)_{vv}-C(O)-(CH₂)_{ww}-NR¹⁰⁴R¹⁰⁵ en el que

35 el subíndice "v v" representa 0 o 1;
 el subíndice "w w" representa 0 o 1; y

R^{104} y R^{105} representan independientemente H o alquilo (C_1-C_3);
 $C(O)-R^{106}$ en el que
 R^{106} representa alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con OR^{107} en el que
 R^{107} representa H o alquilo (C_1-C_3);

- 5 R^6 representa H o alquilo (C_1-C_3); y
 R^7 representa H, CN, o alquilo (C_1-C_3);

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 2 además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 3 además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.