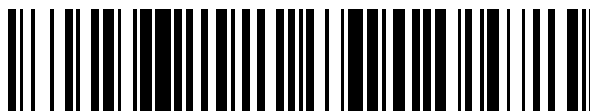


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 361**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2006 E 06844737 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 1957078**

54 Título: **Derivados de pirrolotriazina útiles para el tratamiento de cáncer por inhibición de cinasa Aurora**

30 Prioridad:

02.12.2005 US 742003 P

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

03.12.2013

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE, LLC (100.0%)
555 WHITE PLAINS ROAD
TARRYTOWN, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**MAGNUSON, STEVEN;
DIXON, JULIE;
PHILLIPS, BARTON;
KHIRE, UDAY;
WANG, LEI;
ZHANG, ZHONGHUA;
PATEL, MANOJ;
KUMARASINGHE, ELLALAHWAGE
SATHYAJITH;
WICKENS, PHILIP y
OLAGUE, ALAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 361 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

Derivados de pirrolotriazina útiles para el tratamiento de cáncer por inhibición de cinasa Aurora

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y procedimientos novedosos para su preparación, comprendiendo administrar dichos compuestos y a procedimientos de fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento o prevención de trastornos, en particular cáncer.

Antecedentes de la invención

10 La proliferación regular desregulada, inestabilidad genómica y la supervivencia son características distintivas de todos los cánceres. La regulación celular normal es un equilibrio de señales que controlan proliferación celular y muerte celular programada (apoptosis). La interacción entre ambos procedimientos mantiene la estabilidad y la función tisulares. Una pérdida de regulación de estas rutas celulares que controlan la progresión del ciclo celular conduce a crecimiento celular incontrolado y a homeostasis tisular incontrolada.

15 La regulación del ciclo celular está controlada a través de una cascada ordenada de eventos de fosforilación de proteínas. Se han identificado varias familias de proteína cinasas que juegan papeles críticos en progresión del ciclo celular. De forma interesante, la actividad de muchas de estas cinasas está incrementada en tumores humanos cuando se comparan con tejido normal. Si esto se debe a niveles incrementados de expresión de proteína o a cambios en la expresión de co-activadores, el resultado definitivo es una pérdida de regulación del ciclo celular.

20 La familia Aurora (Aurora-A, B, C o 2, 1, 3) son serina/treonina cinasas que son esenciales para la regulación y función de mitosis y citocinesis (resumida en Adams y cols., 2001, Trends in Cell Biology 11 (2): 49-54). La expresión y actividad de la Cinasa Aurora está regulada por el ciclo celular de tal manera que el pico de actividad tiene lugar durante la mitosis y la expresión es casi indetectable en una célula en reposo. Los dominios catalíticos de las Auroras están altamente conservados, con homología mayor del 90 %, pero tienen localizaciones subcelulares distintas y funciones distintas durante la mitosis y la citocinesis. La cinasa Aurora A está localizada en los centrosomas y en los polos del huso en la mitosis y se requieren para la segregación y maduración de centrosomas.

25 En contraste, la Aurora-B forma un complejo con otras tres proteínas, proteína centromérica interna (INCENP), borealina y survivina y se comportan como una "proteína pasajera mitótica" (Meraldip P y cols., 2004). Esta proteína pasajera cromosómica juega un papel central en funciones complejas para servir de chaperona y regular mitosis y citocinesis. El movimiento del complejo desde centrómeros hasta el huso central durante la anafase, al cuerpo medio refleja presumiblemente el requerimiento de Aurora-B para actuar sobre sustratos diferentes. Se ha identificado un intervalo de sustratos para Cinasa Aurora A y B con histona 3, una proteína implicada en la condensación de cromatina y en la entrada mitótica, siendo el mejor caracterizado. Finalmente, se ha mostrado que Aurora C se localiza hacia los polos del huso durante las últimas fases de la mitosis, sin embargo se sabe muy poco sobre su función general (Kimuram M y cols. 1999).

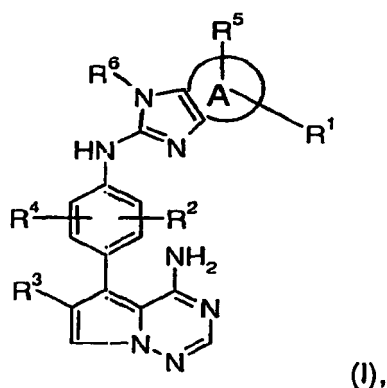
30

35 Los inhibidores de molécula pequeña de Cinasas Aurora han proporcionado entendimiento de la comprensión general del papel de las Auroras en la regulación mitótica (Ditchfield C y cols. 2003, Hanning EA y cols. 2004 y Carpinelli P y cols. 2005). Inhibidores estructuralmente diversos promueven los mismos fenotipos celulares y la inhibición de fosforilación de histona 3 en la serina 10. Adicionalmente, se ha demostrado que moléculas inhibitoras pequeñas de Cinasa Aurora y oligonucleótidos antisentido tienen un efecto antiproliferativo en células tumorales. Esto indica que la inhibición de Cinasa Aurora será útil en el tratamiento de cáncer.

40 El documento WO 2005/066176 divulga derivados de 4-amino-pirrolotriazina sustituidos en la posición 5 y la posición amino 4 como inhibidores de tirosina cinasa útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer.

Sumario de la invención

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



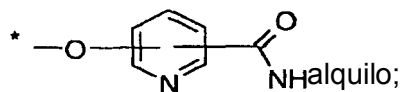
en la que

El anillo A denota un anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalquilo de 5 a 7 miembros en el que los anillos heteroarilo o heterocíclicos incluyen 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

- 5 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxilquilo, trifluorometoxi, fenilo, halofenilo, metilfenilo, alcoxifenilo, alquilfenilo, alcoxialquilfenilo, halotiofenilo, alquilcarbonilo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, benzoilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfonilo, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, bencilamino, alcoxialquilamino y heterociclilo, o

R^1 es un grupo

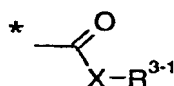
10



o R^1 y R^5 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo;

R^2 es hidrógeno, halo o metilo;

- 15 R^3 es



en la que R^{3-1} es hidrógeno, alquilo, trifluoroetilo, alcoxilquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxicicloalquilo y X es -O-, -NH- o -N(alquil)-, o en la que X y R^{3-1} se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, carboxamida, alcoxilquilo, o dialquilamina;

- 20 R^4 es hidrógeno o halo;

R^5 es hidrógeno, halo, o alquilo; y

R^6 es hidrógeno o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención abarca un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -O-.

- 25 En otra realización preferida, la invención comprende un compuesto de fórmula (I), en el que X es -NH-.

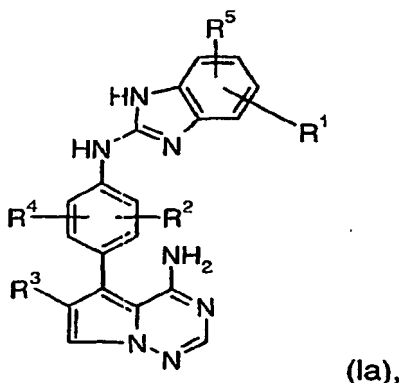
En otra realización, la invención abarca un compuesto de fórmula (I), en el que R^{3-1} es trifluoroetilo.

En una realización distinta, la invención abarca un compuesto de fórmula (I), en el que X y R^{3-1} se toman conjuntamente para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, carboxamida, alcoxilquilo, o dialquilamina.

En otra realización preferida, la invención abarca un compuesto de fórmula (I), en el que R² es hidrógeno y R⁴ es halógeno, preferentemente flúor.

En otra realización preferida más, la invención abarca un compuesto de fórmula (I), en el que R⁶ es hidrógeno.

En otra realización distinta, la invención comprende un compuesto que tiene fórmula (Ia)

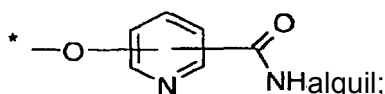


5

en la que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, alquilcarbonilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfonilo y heterociclilo, o

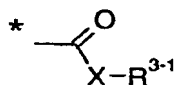
10 R¹ es un grupo



o R¹ y R⁵ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo;

R² es hidrógeno, halo o metilo;

15 R³ es



en la que R³⁻¹ es alquilo o trifluoroetilo y X es O o -NH-;

R⁴ es hidrógeno o halo;

R⁵ es hidrógeno, halo, alquilo o alcoxi;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización distinta más, la invención comprende un compuesto que tiene la fórmula:

4-amino-5-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-5-[4-[(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

25 4-amino-5-[4-[(7-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-5-[4-[(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

- 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[[6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-5-{4-[(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-{4-[(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-{4-[(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{4-[(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6,7-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-(1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 4-amino-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[6-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 4-amino-5-{4-[(5-pirrolidin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-(9H-purin-8-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-metil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 4-amino-5-{4-[(6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 40 4-amino-5-{4-[(5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 4-amino-5-{4-[(5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-

- carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[(6-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-etoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-{4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-pirrolidin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(2-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(3-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- trifluoroacetato de 4-amino-5-(4-[(7-fluoro-6-(isopropilamino)-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 5-{4-[(6-acetil-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-metil-9H-purin-8-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 4-amino-5-(4-[(5-(ciclobutilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[(5-(ciclohexilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 40 4-amino-5-(4-[(5-(3,4-dimetilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-({5-[(3-fluorofenil)tio]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-({5-[(ciclohexilmetil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 4-amino-5-(4-[(5-(isobutilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

- 4-amino-5-[4-({5-[(2-metoxietil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-{{5-(terc-butilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-5-(4-{{5-(propilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-({5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-(4-{{5-(ciclopropilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-{{5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(5-pirrolidin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 4-amino-5-[3-fluoro-4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 4-amino-5-[3-fluoro-4-(1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[3-fluoro-4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(7-metil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- ácido 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico;
- 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 40 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 4-amino-N-ciclobutil-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 4-amino-N-ciclohexil-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(3-metilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 1-{4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)carbonil}piperidina-4-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(3-morfolin-4-ilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-[2-(dimetilamino)etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-ciclopentil-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-etoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-idroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etil-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etil-N-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 25 4-amino-5-{4-[5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-isopropil-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-4-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 4-{4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)carbonil}piperazin-2-ona;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- ácido 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico;
- 40 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-4-carboxamida;

- 4-amino-N-etil-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(piperidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- {4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 5 4-amino-N-etil-5-{4-[(5-pirrolidin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-isobutilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-ciclopentil-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 15 4-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-{[5-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-({[3-(metoximetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 ácido 4-amino-5-(4-{[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico;
- 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-{[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo;
- 30 4-amino-5-{4-[(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisómeras (enantiómeros o diastereómeros). La invención por lo tanto se refiere a los enantiómeros o diaestereómeros y a sus respectivas mezclas. Tales mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden separarse en constituyentes estereoisoméricamente unitarios de una manera conocida.
- 35 La invención también se refiere a tautómeros de los compuestos representados, dependiendo de la estructura del compuesto respectivo.

Definiciones

A menos que se establezca otra cosa, las siguientes definiciones se aplican para las expresiones técnicas usadas por toda esta memoria descriptiva y reivindicaciones:

- 40 "Sales" para el propósito de la presente invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge y cols. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

- 45 "Sales farmacéuticamente estables" incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- "Sales farmacéuticamente estables" incluyen también sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.
- 5 El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene exclusivamente átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene desde uno hasta ocho átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace individual, tal como ilustrativamente, metilo, etilo, n-propilo 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).
- 10 El término "alcoxi" denota un grupo alquilo según se define en el presente documento unido por medio de enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$.
- 15 El término "alcoxilquilo" denota un grupo alcoxi según se define en el presente documento unido por medio de enlace de oxígeno a un grupo alquilo que se une después a la estructura principal en cualquier carbono de grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable el resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$.
- El término "alquilcarbonilo" denota un grupo alquilo según se define en el presente documento unido por medio de enlace carbonilo al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$.
- 20 El término "alcoxicarbonilo" denota un grupo alcoxi según se define en el presente documento unido por medio de enlace carbonilo al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$.
- 25 El término "alquilcarbonilo" denota un grupo alquilcarbonilo según se define en el presente documento unido por medio de enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$.
- El término "alquilamino" denota un grupo alquilo según se define en el presente documento unido por medio de enlace amino al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 30 El término "cicloalquilamino" denota un grupo cicloalquilo según se define en el presente documento unido por medio de enlace amino al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{NH}$ -ciclopropilo, $-\text{NH}$ -ciclopentilo.
- El término "cicloalquilalquilamino" denota un grupo cicloalquilalquilo según se define en el presente documento unido por medio de enlace amino al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{NHCH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{NHCH}_2$ -ciclopentilo.
- 35 El término "alcoxilalquilamino" denota un grupo alcoxilquilo según se define en el presente documento por medio de enlace amino al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son metoxilmetilamino, metoxiletilamino, etoxiletilamino.
- El término "alquilaminocarbonilo" denota un grupo alquilamino según se define en el presente documento unido por medio de enlace carbonilo al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 40 El término "alquilaminosulfonilo" denota un grupo alquilamino según se define en el presente documento unido por medio de enlace sulfonilo al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 45 El término "alquilaminoalquilo" denota un grupo alquilamino según se define en el presente documento unido por medio de enlace alquilo al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- El término "cicloalquilo" denota un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupo cíclico unido por puentes a grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo o grupos espirobicíclicos por ejemplo espiro-(4,4)-non-2-ilo.
- 50 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales que contienen anillos cíclicos que contienen átomos de carbono en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 directamente unidos a grupo alquilo que se une después a la estructura principal en cualquier carbono de cualquier grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilmetilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a radicales que contienen anillos cíclicos que contienen átomos de carbono de carbono en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 con al menos un enlace doble carbono-carbono tales como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno.

5 El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen átomos de carbono en el intervalo de 6 hasta 14 tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo según se define en el presente documento enlazado directamente a un grupo alquilo según se define en el presente documento, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$.

El término "feniloxi" se refiere a un grupo fenilo unido por medio de enlace de oxígeno al resto de la molécula.

El término "tiofenilo" se refiere a un grupo fenilo unido por medio de enlace de azufre al resto de la molécula.

10 El término "halofeniloxi" se refiere a un grupo feniloxi según se define en el presente documento sustituido adicionalmente con uno o más átomos de halógeno.

El término "halotiofenilo" se refiere a un grupo tiofenilo según se define anteriormente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de halógeno.

15 El término "metilfeniloxi" se refiere a un grupo feniloxi según se define en el presente documento sustituido adicionalmente con uno o más grupos metilo.

El término "alcoxfenilo" se refiere a un grupo fenilo según se define en el presente documento sustituido adicionalmente con uno o más grupos alcoxi.

20 El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los propósitos de la presente invención, el radical de anillos heterocíclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, que forman puentes o espiro y los átomos de nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillos heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de anillos puede estar parcialmente o completamente saturado (es decir, puede ser heteroaromático o aromático heteroarílico).

30 Ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridilo, pteridino, purino, quinazolinilo, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazolo, imidazolilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidino, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidinilo, morfolino, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidino, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolino, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, diafosfolano, oxadiazolilo, cromano, isocromano.

El término "heteroarilo" se refiere a los radicales de anillos heterocíclicos según se definen en el presente documento que son aromáticos. El radical de anillos heterocíclicos puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

40 El radical de anillos heterocíclicos puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que suponga la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a radical de anillos heteroarilo según se define en el presente documento unido directamente a grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier carbono de cualquier grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

45 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillos heterocíclico según se define en el presente documento. El radical de anillos heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que suponga la creación de una estructura estable.

50 El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillos heterocíclico según se define en el presente documento unido directamente a grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "carboxilo" se refiere a un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono de la molécula por un doble enlace.

El término "halógeno" se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

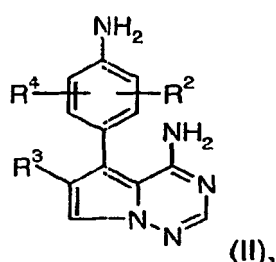
Un símbolo * junto a un enlace denota el punto de unión en la molécula.

- 5 En el presente documento, por motivos de simplicidad, se da preferencia al uso del lenguaje singular sobre el lenguaje plural, pero está significando generalmente incluir el lenguaje plural si no se establece de otro modo. Por ejemplo, la expresión "Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)" está significando incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad así como la administración de más de un compuesto de fórmula (I).

Procedimientos preparatorios de la invención

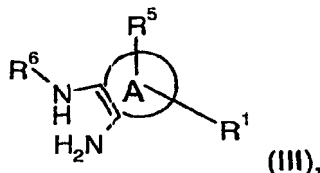
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende

[A] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



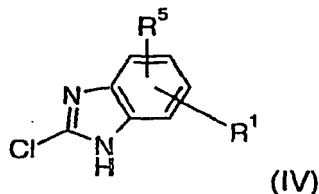
en la que R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado anteriormente.

- 15 con un compuesto diamino de fórmula (III)



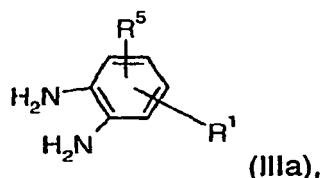
en la que R¹, R⁵ y R⁶ tienen el significado indicado anteriormente en presencia de una fuente de carbono tal como tiocarbonildiamidazol, seguido por ciclación con un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida; o [B] acoplar un compuesto de fórmula (II), en el que R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado anteriormente, con un 2-clorobenzimidazol de fórmula (IV),

20



en la que R¹ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente.

En una realización preferida del procedimiento [A], el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIa)



en la que R¹ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente.

También se entiende que los materiales de partida están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por procedimientos estándar bien conocidos en la técnica. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a las transformaciones enumeradas en el presente documento.

- 5 Si no se menciona en contra, las reacciones se llevan a cabo usualmente en disolventes orgánicos inertes que no cambian en las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres, tales como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, 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. Es además posible usar mezclas de los disolventes.

10 Las reacciones se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta 150 °C, preferentemente desde 0 °C hasta 70 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo desde 0,5 hasta 5 bar (desde 50.000 hasta 500.000 pascales)). En general, se llevan a cabo a presión atmosférica de aire o gas inerte, típicamente nitrógeno.

- 15 Se divulgan además procedimientos para preparar pirrolotriazinas en la solicitud de los EE.UU. publicada N.º: 10/289.010 (N.º de Publicación US 2003-0186982 A1), patente de los EE.UU. N.º: 6.670.357 (solicitud de los EE.UU. N.º: 10/036.293), todas las cuales se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad, así como los documentos WO 2003/042172, WO 2004/009542, W02004/009601, WO 2004/009784 y WO 2004/013145.

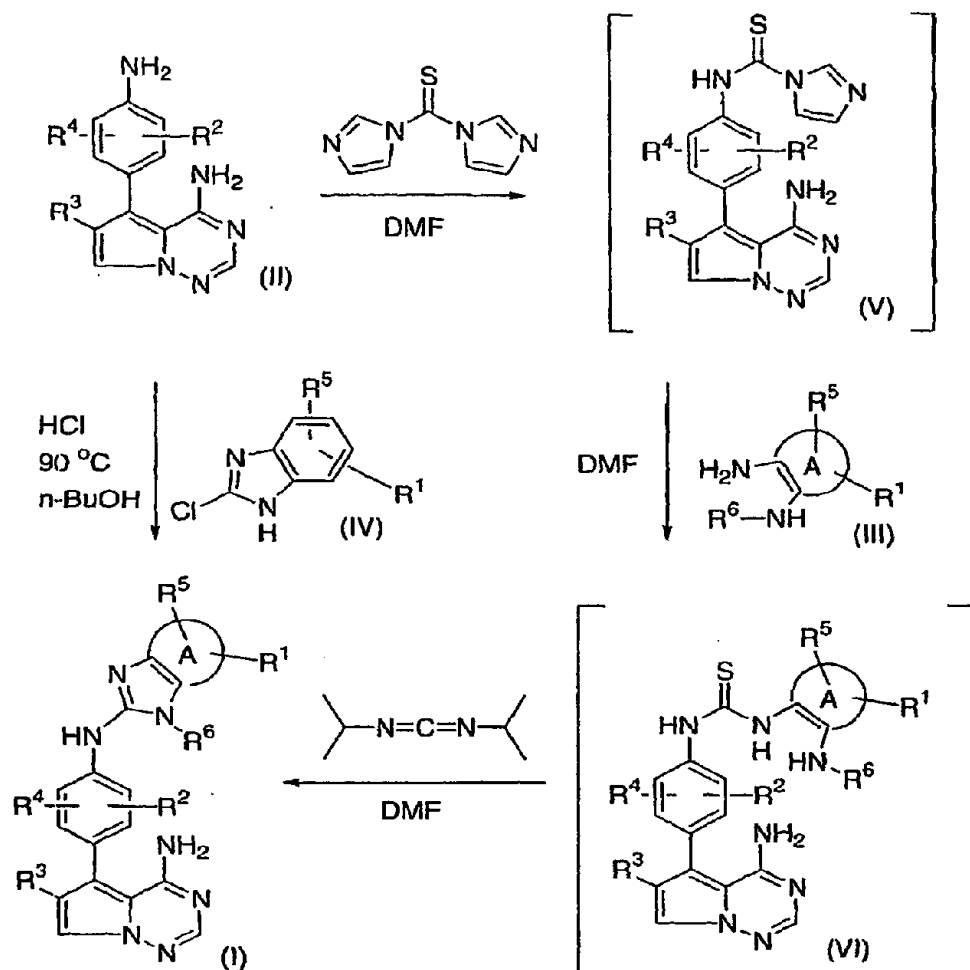
- 20 Los compuestos de la invención se pueden preparar por el uso de reacciones químicas conocidas y procedimientos químicos conocidos. No obstante, los siguientes procedimientos preparativos generales están presentes para ayudar al lector a sintetizar dichos compuestos, con ejemplos particulares más detallados que se presentan más abajo en la sección experimental que describe los ejemplos. La preparación de un compuesto de la presente invención puede ilustrarse por medio del siguiente esquema de síntesis.

Procedimientos generales de preparación de compuestos de la invención

- 25 Los compuestos de la presente invención de Fórmula (I) se pueden preparar convenientemente a partir de los compuestos amino correspondientes de Fórmula (I) por medios sencillos según se describen en los Esquemas de Reacción más adelante o por medios bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. En estos Esquemas de Reacción, a menos que se defina específicamente otra cosa, los significados de R¹-R⁶ son idénticos a aquellos descritos anteriormente.

- 30 El Esquema de Reacción 1 ilustra el procedimiento general de preparar compuestos de Fórmula (I) a partir de los compuestos amino correspondientes de Fórmula (II) por procedimientos estándar de formación de bencimidazol. En este esquema, un compuesto de Fórmula (II) se deja reaccionar con una fuente de un carbono tal como 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente aprótico polar tal como DMF para dar el compuesto de Fórmula (V). Este compuesto, sin aislamiento, puede estar tratando después una diamina de Fórmula (II) para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI), que a su vez se trata con un reactivo de acoplamiento tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida para proporcionar el compuesto deseado de Fórmula (I). Alternativamente, el compuesto de Fórmula (I) se puede obtener haciendo reaccionar, a una temperatura elevada, un compuesto de Fórmula (I) con un compuesto de Fórmula (IV) en presencia de HCl y un disolvente prótico polar tal como n-butanol. Se reconocería que los compuestos de Fórmula (III) y de Fórmula (IV) pueden estar comercialmente disponibles o pueden sintetizarse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando vías de síntesis bien conocidas en la técnica. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (III) pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 6.

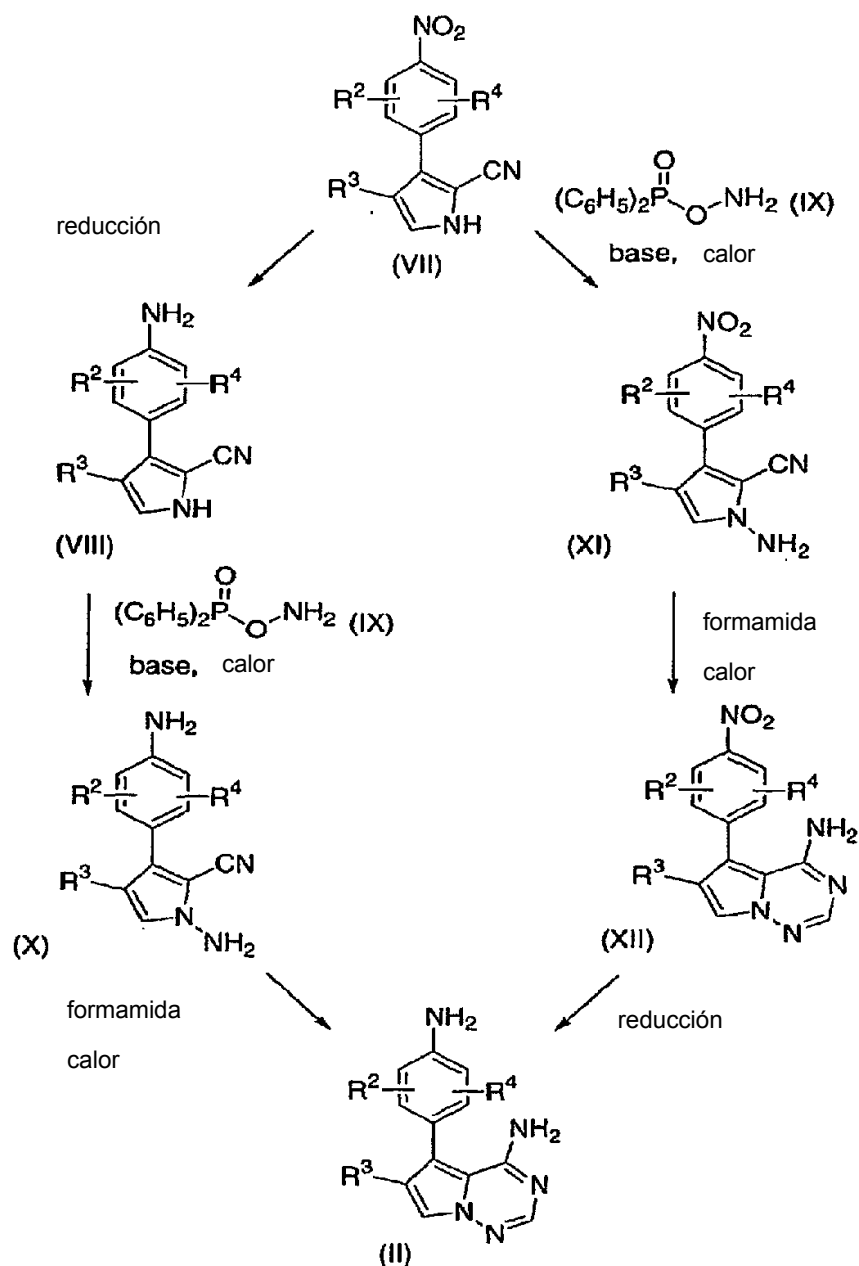
Esquema de reacción 1



- 5 El compuesto de Fórmula (II) se puede obtener usando las vías de síntesis descritas en el Esquema de Reacción 2.
- 5 En una variación, el grupo nitro de Compuesto (VII) puede estar reducido (por ejemplo, con hierro en presencia de cloruro de amonio y calentamiento cuidadosamente controlado) para proporcionar una anilina de Fórmula (VIII). El compuesto (VIII) puede hacerse reaccionar después con un reactivo de aminación (IX) en presencia de una base tal como hidruro de sodio para proporcionar una hidrazina de Fórmula (X). Hidrazina (X) se puede hacer reaccionar después bien con formamida o bien con acetato de formamida y puede calentarse para inducir ciclación a una pirrolotriazina de Fórmula (II). En una segunda variación el pirrol de Fórmula (VII) se hace reaccionar con el reactivo de aminación (XI) para proporcionar el N-aminonitrilo de Fórmula (XI). La reacción de (XI) con un equivalente de formamida da el intermedio de pirrolotriazina de Fórmula (XII). Se lleva a cabo reducción selectiva del sustituyente nitro del anillo fenílico en la etapa final usando un catalizador tal como Níquel de Raney en THF, proporcionando Intermedio (II).

15

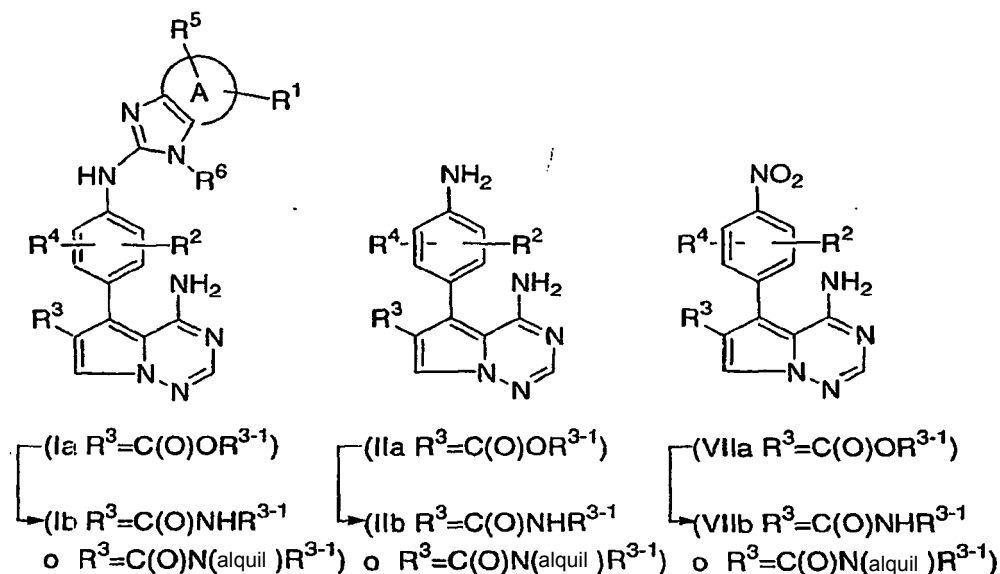
Esquema de reacción 2



5 Adicionalmente, se pueden convertir fácilmente los compuestos de Fórmula (Ia), (IIa) y (VIIa), donde R³ es un grupo éster, a compuestos de Fórmula (Ib), (IIb) y (VIIb) respectivamente, donde R³ es un resto amida, como se ilustra en el Esquema de Reacción 3. El éster se convierte primero a su ácido carboxílico correspondiente por hidrólisis de bases y después la formación de enlaces amida sometida a técnicas de acoplamiento de péptidos estándar da los productos deseados. Alternativamente, el ácido carboxílico puede convertirse a su cloruro ácido correspondiente, que puede hacerse reaccionar con una amina para dar de nuevo las amidas deseadas.

10

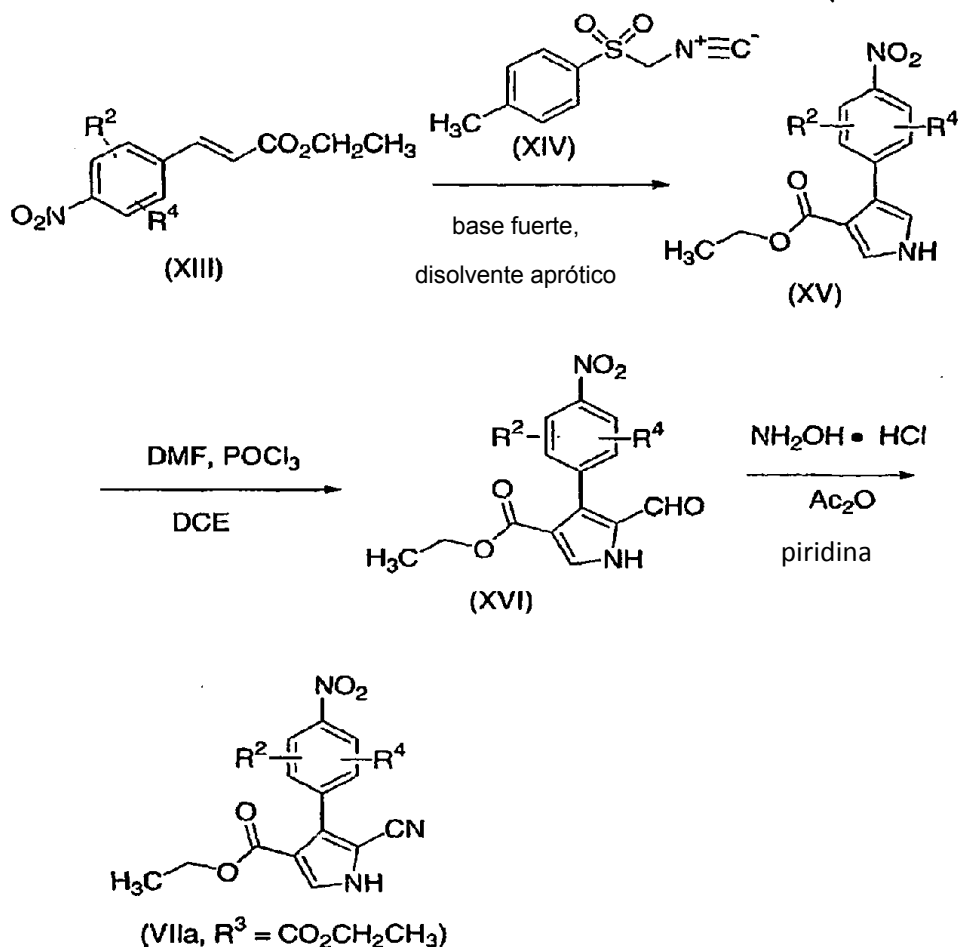
Esquema de reacción 3



Etapas: 1) hidrólisis de éster; 2) acoplamiento peptídico con NH_2R^{3-1} o con $HN(\text{alquilo})R^{3-1}$ o 1) hidrólisis de éster; 2) formación de cloruro ácido; 3) acoplamiento con NH_2R^{3-1} o con $HN(\text{alquilo})R^{3-1}$

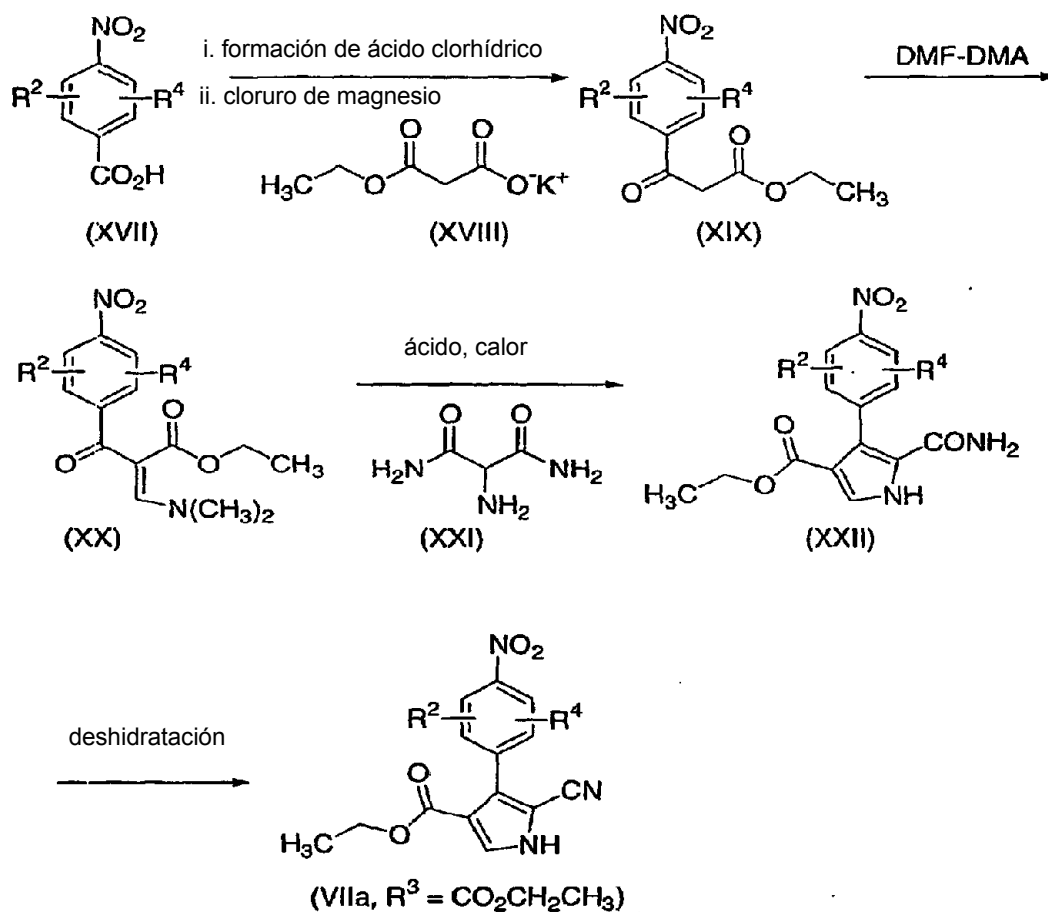
- 5 La preparación de intermedio (VII), mostrada anteriormente como material de partida para Esquema de Reacción 2, se puede llevar a cabo según se ilustra más adelante en el Esquema de Reacción 4 ($R^3 = CO_2CH_2CH_3$). Un 4-nitrocinnamato de Fórmula (XIII) se deja reaccionar con reactivo de isocianuro de Fórmula (XIV) en presencia de una base fuerte tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) en un disolvente aprótico tal como THF, dando el pirrol sustituido de Fórmula (XV). La formilación de (XV) en condiciones de Vilsmeier (por ejemplo, DMF, oxloruro de fósforo) da 2-formilpirrol de Fórmula (XVI). El grupo aldehído en compuesto (XVI) se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para formar un intermedio oxima, que se deshidrata después in situ, usando un reactivo tal como anhídrido acético para proporcionar el nitrilo deseado de Fórmula (VIIa).
- 10

Esquema de reacción 4



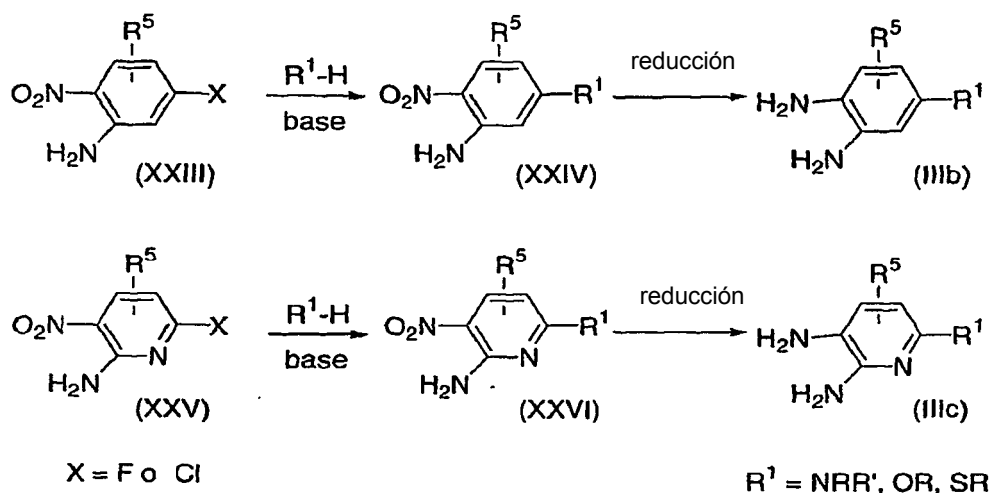
- 5 Se muestra una síntesis alternativa de Compuesto (VIIa) en el Esquema de Reacción 4. La vía comienza con un ácido 4-nitrobenzoico apropiadamente sustituido de Fórmula (XVII). El ácido se convierte en un cloruro ácido, típicamente con cloruro de tionilo o con cloruro de oxalilo y después esto se acopla con la sal de magnesio de malonato de etilpotasio (XVIII) para proporcionar un β -cetoéster de Fórmula (XIX). Este compuesto está condensado con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal para proporcionar una cetona α,β -insaturada de Fórmula (XX) que puede hacerse reaccionar con 2-aminomalonaamida (XXI) en presencia de ácido (por ejemplo ácido acético y ácido trifluoroacético) y calentamiento para formar, después de ciclación, un pirrol de Fórmula (XXII). El grupo amida primario encontrado en el pirrol de Fórmula (XXII) se puede deshidratar (por ejemplo, en la presencia de oxiclورو de fósforo) para proporcionar un 5-cianopirrol de Fórmula (VIIa).
- 10

Esquema de reacción 5



Las diaminas de Fórmula (III) mostradas anteriormente en el Esquema de Reacción 1 pueden adquirirse o fabricarse convenientemente usando procedimientos descritos en la bibliografía. Alternativamente, algunas pueden fabricarse también usando los procedimientos descritos en el Esquema de reacción 6. En una variación se hace reaccionar una 3-halo-5-nitroanilina de Fórmula (XXIII), donde X es flúor o cloro, con un nucleófilo, $R^1\text{-H}$, donde el nucleófilo puede ser una amina, un alcohol o un tiol, en presencia de una base débil tal como carbonato de potasio para proporcionar una 5-nitroanilina de Fórmula (XXIV). El grupo nitro puede reducirse después (por ejemplo con cloruro de estaño o en una atmósfera de hidrógeno en presencia de catálisis de Níquel de Raney) para producir una diamina de Fórmula (IIb). De forma similar, se puede hacer reaccionar una 1-amino-2-nitro-6-halopiridina de Fórmula (XXV) primero con un nucleófilo, $R^1\text{-H}$, para proporcionar Intermedio (XXVI) y después reducirse (por ejemplo con hierro y ácido acético) para producir compuestos de Fórmula (IIIc).

Esquema de reacción 6



Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

5 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente en necesidad del mismo. Un paciente, para el objeto de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están formadas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con actividad efectiva del ingrediente activo de tal forma que cualesquiera efectos secundarios atribuibles al vehículo no invalidan los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente efectiva de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección particular que se esté tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualesquiera formas de dosificación unitaria convencionales efectivas, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y con el ritmo marcado, oralmente, parenteralmente, tópicamente, nasalmente, oftalmológicamente, ópticamente, sublingualmente, rectalmente o vaginalmente.

20 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, fusiones, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda normal que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

30 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden comprimirse con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes deseados para ayudar a la ruptura y disolución del comprimido tras administración tal como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábica, lubricantes deseados para mejorar el flujo de la granulación del comprimido y para evitar la adhesión de material de comprimido a las superficies de moldes y troqueles del comprimido, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o aromatizante de cereza, deseados para mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y para hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para usar en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes polietilénicos, bien con o bien sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Diversos otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otras maneras la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidas con goma laca, azúcar o ambos.

40 Polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente en suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por

ejemplo aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas que se dan en la naturaleza tales como goma arábica o goma de tragacanto, (2) fosfátidas que se dan en la naturaleza tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente y conservante, tal como metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse además parenteralmente, es decir, subcutáneamente, intravenosamente, intraocularmente, intrasinovalmente, intramuscularmente, o intraperitonealmente, como dosificaciones inyectables del compuesto preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, soluciones de dextrosa y de azúcares relacionados con dextrosa acuosas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, p alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o agente emulsionante y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Son ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, acetite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de amonio de ácidos grasos y sales de trietanolamina de ácidos grasos y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetilalquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, de arilo y de olefina, sulfatos de alquilo, de olefina, de éter y sulfatos de monoglicérido y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno(s)-oxipropileno(s)) u óxido de etileno o copolímeros de óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquillimidazolin, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del ingrediente activo en solución. Los conservantes y los tampones se pueden usar ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no tóxico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente varía desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un componente individual que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Es ilustrativa de los tensioactivos usados en las formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácido graso de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser una fosfátida que se da en la naturaleza tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alqueno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial forma un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de

etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

5 La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro de sodio isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

10 Una composición de la invención también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

15 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N.º: 5.023.252, emitida el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Tales parches se pueden construir para administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

20 Formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de geles poliméricos que se conocen en la técnica.

25 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente por medio de un dispositivo de administración mecánica. Se conocen bien en la técnica la construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos. Técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican usualmente la colocación de un catéter de administración de fármacos dentro del sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Un sistema de administración implantable tal, usado para transportar agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de los EE.U. N.º: 5.011.472, emitida el 30 de abril de 1991.

30 Las composiciones de la administración pueden contener también otros ingredientes de formación de compuestos farmacéuticamente aceptables, referidos generalmente como vehículos o diluyentes, según se necesite o desee. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento mediante referencia: Powell, M.F. y cols., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52 (5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324-349; y Nema, S. y cols., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166-171.

Ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición por su vía deseada de administración incluyen:

40 **agentes de acidificación** (ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

45 **adsorbentes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa pulverizada y carbón vegetal activo);

propulsores de aerosoles (ejemplos incluyen pero no están limitados a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ and CCIF₃);

agentes de desplazamiento de aire (ejemplos incluyen pero no están limitados a nitrógeno y argón);

50 **conservantes antifúngicos** (ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (ejemplos incluyen pero no están limitados a cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpirimidinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol

butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales de unión (ejemplos incluyen pero no están limitados a polímeros de bloque, caucho sintético y natural, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

- 5 **agentes tamponantes** (ejemplos incluyen pero no están limitados a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato)

agentes de transporte (ejemplos incluyen pero no están limitados a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática para inyección)

- 10 **agentes quelantes** (ejemplos incluyen pero no están limitados a edetato disódico y ácido edético)

colorantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a Rojo de FD&C N.º: 3, Rojo de FD&C N.º: 20, Amarillo de FD&C N.º: 6, Azul de FD&C N.º: 2, Verde de D&C N.º: 5, Naranja de D&C N.º: 5, Rojo de D&C N.º: 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes clarificantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a bentonita);

- 15 **agentes emulsionantes** (ejemplos incluyen pero no están limitados a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes encapsulantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a gelatina y acetato ftalato de celulosa)

aromatizantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

- 20 **humectantes** (ejemplos incluyen pero no están limitados a glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes de levigación (ejemplos incluyen pero no están limitados a aceite mineral y glicerina);

aceites (ejemplos incluyen pero no están limitados a aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite de hortalizas);

- 25 **bases de pomadas** (ejemplos incluyen pero no están limitados a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

potenciadores de penetración (administración transdérmica) (ejemplos incluyen pero no están limitados a monohidroxialcoholes o polihidroxialcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

- 30 **plastificadores** (ejemplos incluyen pero no están limitados a ftalato de dietilo y glicerol);

disolventes (ejemplos incluyen pero no están limitados a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

- 35 **agentes que confieren rigidez** (ejemplos incluyen pero no están limitados a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases de supositorios (ejemplos incluyen pero no están limitados a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensioactivos (ejemplos incluyen pero no están limitados a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, octoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);

- 40 **agentes de suspensión** (ejemplos incluyen pero no están limitados a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, goma de tragacanto y veegum);

agentes edulcorantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a aspartama, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

- 45 **anti-adherentes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no están limitados a esteatato de magnesio y talco);

aglutinantes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no están limitados a goma arábica, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa,

polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

diluyentes de comprimidos y de cápsulas (ejemplos incluyen pero no están limitados a fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

- 5 **agentes de revestimiento de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no están limitados a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes de compresión directa de comprimidos (ejemplos incluyen pero no están limitados a fosfato de calcio dibásico);

- 10 **disgregantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, potasio de poliacrilina, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glucolato de sodio almidón y almidón);

deslizantes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no están limitados a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

- 15 **lubricantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no están limitados a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacificadores de comprimido/cápsula (ejemplos incluyen pero no están limitados a dióxido de titanio);

agentes de pulido de comprimidos (ejemplos incluyen pero no están limitados a cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (incluyen pero no están limitados a dextrosa y cloruro de sodio);

- 20 **agentes de viscosidad creciente** (ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y goma de tragacanto); y

agentes humectantes (ejemplos incluyen pero no están limitados a heptadecaetilenoxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol y estearato de polioxietileno).

- 25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución intravenosa estéril: Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención se puede hacer usando agua estéril, inyectable y se ajusta el pH si es necesario. La solución se diluye para administración a 1-2 mg/ml con dextrosa al 5 % estéril y se administra como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos.

- 30 **Polvo liofilizado para administración intravenosa:** Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación está reconstituida con solución salina estéril, inyectable o con dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2-0,4 ml/ml y se administra bien por bolo intravenoso o bien por infusión intravenosa durante 15-60 minutos.

- 35 **Suspensión intramuscular:** La siguiente solución o suspensión se puede preparar por inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto de la presente invención insoluble en agua, deseado

carboximetilcelulosa de sodio a 5 mg/ml

TWEEN 80 a 4 mg/ml

cloruro de sodio a 9 mg/ml

- 40 alcohol bencílico a 9 mg/ml

Cápsulas de cáscara dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar cada una con 100 mg de ingrediente activo pulverizado, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

- 45 **Cápsulas de gelatina blandas:** Una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva se prepara e inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida formando cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavaron y secaron. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y

sorbitol para preparar una mezcla de medicinas miscible en agua.

Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de tal forma que la dosificación unitaria es 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de carbono coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Coberturas acuosas y no acuosas apropiadas se pueden aplicar para incrementar palatabilidad, mejorar elegancia y estabilidad o retardar absorción.

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Estos son formas de dosificación oral sólida hechas por procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para disolución inmediata y administración inmediata de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un ingrediente líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos están solidificados en comprimidos sólidos o en comprimidos oblongos sólidos por secado por congelación y por técnicas de extracción en el estado sólido. Los compuestos de fármacos pueden comprimirse con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o con componentes efervescentes para producir matrices porosas deseadas para liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

15 Dosis y administración

En base a técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, por pruebas de toxicidad estándar y por ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación efectiva de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente para tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrarse en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con tales consideraciones según el compuesto particular y la dosis unitaria particular empleados, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a administrarse variará generalmente desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán desde dosificación de una a tres veces en un día hasta dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, "los descansos de los fármacos" en los que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un cierto periodo de tiempo, pueden ser beneficiosos para el equilibrio general entre efecto farmacológico y tolerabilidad. Una unidad de dosificación puede contener desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión será preferentemente desde 0,01 hasta 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será preferentemente desde 0,01 hasta 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio será preferentemente desde 0,01 hasta 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario promedio será preferentemente desde 0,1 hasta 200 mg administrados entre una a cuatro veces diariamente. La concentración transdérmica se requerirá preferentemente para mantener una dosis diaria desde 0,01 hasta 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario promedio será preferentemente desde 0,01 hasta 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto el régimen de dosificación inicial específico y el régimen de dosificación constante variará para cada paciente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección según se determina por el diagnosticador encargado del caso, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y afección general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición farmacéuticamente aceptable del mismo puede determinarse por aquellos expertos en la técnica usando pruebas de tratamiento convencional.

Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Una lista exhaustiva de las abreviaturas usadas por químicos orgánicos de habilidad normal en la técnica aparece en el documento The ACS Style Guide (tercera edición) o en el documento Guidelines for Authors para el documento *Journal of Organic Chemistry*. Las abreviaturas contenidas en dichas listas y todas las abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos de habilidad ordinaria en la técnica se incorporan en el presente documento por referencia. Para los propósitos de la presente invención, se identifican los elementos químicos de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67^a ed., 1986-87.

Más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas por toda esta divulgación, tienen los siguientes significados:

ES 2 432 361 T3

Ac	acetilo
atm	atmósfera
s a	singlete ancho
BuOH	butanol
C	Celsius
Celite®	Agente de filtro de tierra de diatomeas® de Celite Corp.
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
d	doblete
dd	Doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DCE	1,1-dicloroetano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida-dimetilacetal
DMSO	dimetilsulfóxido
ES-EM	espectroscopía de masas con electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
g	gramo
h	hora, horas
RMN- ¹ H:	resonancia magnética nuclear protónica
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
<i>J</i>	constante de acoplamiento (espectroscopía de RMN)
l	litro
M	mol L ⁻¹ (molar)
m	multiplete
MHz	megahercio
min	minuto, minutos
ml	mililitro
μM	micromolar
mol	mol
EM	espectro de masas, espectrometría de masas
<i>m/z</i>	proporción masa-carga
N	equivalentes L ⁻¹ (normal)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
pH	logaritmo negativo de la concentración de ion nitrógeno
RMN de ³¹ P	resonancia magnética nuclear de fósforo

POCl ₃	oxicloruro fosforoso
c	cuadruplete
TR	tiempo de retención (HPLC)
ta	temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano

Los rendimientos en porcentaje comunicados en los ejemplos siguientes están basados en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Se transfirieron aire y líquidos y soluciones sensibles a humedad por medio de jeringuilla o cánula y se introdujeron en vasos de reacción a través de tapones de caucho. Los reactivos y disolventes de calidad comercial se usaron sin purificación adicional. El término "concentrado a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio de Buchi a aproximadamente 1999,83 pascales (15 mm de mercurio). Todas las temperaturas se comunican sin corregir en grados Celsius (°C). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de 250 mm revestidas de fibra de vidrio pre-recubiertas de gel de sílice 60 A F-254.

Las estructuras de compuestos de la presente invención se confirmaron usando uno o más de los siguientes procedimientos.

RMN

Los espectros de RMN se adquirieron para cada compuesto y fueron consistentes con las estructuras mostradas.

La espectroscopía de RMN unidimensional de rutina se llevó a cabo en espectrómetros Varian® Mercury-plus bien de 300 o bien de 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados. Los cambios químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron para los signos de disolventes apropiados, 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 de ¹H.

CG/EM

Se obtuvieron espectros de masas de impacto electrónico (IE-EM) con un cromatógrafo de gases de Hewlett Packard 6890 con una columna J & W HP-5 (revestimiento de 0,25 μm; 30 m x 0,32 mm) equipado con espectrómetro de masas de Hewlett Packard 5973. La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se escanearon desde 50-550 u.m.a. a 0,34 segundos por análisis.

CL/EM

A menos que se indique de otro modo, todos los tiempos de retención se obtuvieron a partir de la CL/EM y corresponden al ion molecular. La cromatografía líquida de alta presión-espectros de masas de electropulverización (CL/EM) se obtiene usando uno de los siguientes:

Procedimiento A (LCQ)

Hewlett-Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna Waters Sunfire C18 (2,1x 30 mm, 3,5 μm), un automuestreador Gilson y un espectrómetro de masas de trampa iónica LCQ de Finnigan con ionización por electropulverización. Los espectros se sometieron a análisis desde 120-1200 u.m.a. usando un tiempo iónico 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 elución de gradiente desde B al 10 % hasta B al 95 % durante 3,5 minutos a una caudal de 1,0 ml/minuto con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final a B al 95 % de 0,5 minutos. El tiempo de ejecución total fue de 6,5 minutos.

Procedimiento B (LCQ5)

Sistema de HPLC 1100 de Agilent. El sistema de HPLC Agilent 1100 estaba equipado con un automuestreador Agilent 1100, bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm. La columna de HPLC usada fue una columna Waters Sunfire C-18 (2,1 x 30 mm, 3,5 μm). El eluyente de HPLC se acopló directamente sin partición a un espectrómetro de masas de trampa iónica DECA LCQ de Finnigan con ionización por electropulverización. Los espectros se analizaron desde 140-1200 u.m.a. usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente usando modo iónico positivo. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2 % en agua con TFA al 0,02 % y B: agua al 2 % en acetonitrilo con TFA al 0,02 %. Se usó elución de gradiente desde B

al 10 % hasta B al 90 % durante 3,0 minutos a una caudal de 1,0 ml/minuto con una retención inicial de 1,0 minutos y una retención final a B al 95 % de 1,0 minutos. El tiempo de ejecución total fue de 7,0 minutos.

Procedimiento C (LTQ)

5 Sistema de HPLC 1100 de Agilent. El sistema de HPLC Agilent 1100 estaba equipado con un automuestreador Agilent 1100, bomba cuaternaria y una red de diodos. La columna de HPLC usada fue una columna Waters Sunfire C18 (2,1 x 30 mm, 3,5 μ m). El eluyente de HPLC estaba acoplado directamente con una división 1:4 a un espectrómetro de masas de trampa iónica LCQ de Finnigan con ionización por electropulverización. Los espectros se analizaron desde 50-800 u.m.a. usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente usando modo iónico positivo o negativo. Los eluyentes fueron A: agua con ácido fórmico al 0,1 % y B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %. Se usó elución de gradiente desde B al 10 % hasta B al 90% durante 3,0 minutos a una caudal de 1,0 ml/minuto con una retención inicial de 2,0 minutos y una retención final a B al 95 % de 1,0 minutos. El tiempo de ejecución total fue de 8,0 minutos.

Procedimiento D (Sunfire4_6 x 50_100a_5a_5 min_4_0 ml)

15 Se obtuvieron HPLC-espectros de masas de electropulverización (HPLC ES-EM) usando un sistema de HPLC de Gilson equipado con dos bombas de Gilson 306, un automuestreador de Gilson 215, un detector de red de diodos de Gilson, una columna de Waters Sunfire (4,6 x 50 mm, 5 μ m) y un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual Micromass ZMD con ionización de electropulverización de z-pulverización. Los espectros se analizaron desde 120-1000 u.m.a. durante 2 segundos. Los eluyentes fueron A: agua con TFA al 0,02 % y B: acetonitrilo con TFA al 0,02 %.

20 Se usó elución de gradiente a una caudal de 4,0 ml/minuto con el siguiente protocolo: A al 100 % durante 1,0 minutos, A al 100 % baja bruscamente a B al 95 % a lo largo de 3,0 minutos, se mantuvo B al 95 % durante 0,8 minutos y después B al 95 % B baja bruscamente a A al 100 % a lo largo de 0,1 minutos. El tiempo de ejecución total fue de 5,0 minutos.

HPLC preparativa:

25 Se llevó a cabo HPLC preparativa en modo de fase reversa, típicamente usando un sistema de HPLC de Gilson equipado con dos bombas de Gilson 322, un automuestreador 215 de Gilson, un detector de red de diodos de Gilson y una columna de C-18 (por ejemplo YMC Pro 20 x 150 mm, 120 A). Se usó elución de gradiente con disolvente A como agua con TFA al 0,1 % y disolvente B como acetonitrilo con TFA al 0,1 %. Tras la inyección sobre la columna como una solución, el compuesto se eluyó típicamente con un gradiente de disolvente mezclado, tal como Disolvente B al 10-90 % en Disolvente A durante 15 minutos con caudal de 25 ml/minutos. La(s) fracción/fracciones que contienen el producto deseado se recogieron realizando un seguimiento de UV a 254 o 220 nm.

MPLC preparativa:

35 Se llevó a cabo cromatografía de líquidos de presión media (MPLC) por técnicas de "cromatografía ultrarrápida" de gel de sílice estándar (por ejemplo, Still, W. C. y cols. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-5), o usando cartuchos y dispositivos de gel de sílice tales como los sistemas de Biotage Flash. Se usó una diversidad de disolventes eluyentes, según se describe en los protocolos experimentales.

Procedimientos preparativos generales

40 El procedimiento particular a utilizarse en la preparación de los compuestos usados en esta realización de la invención depende de los compuestos específicos deseados. Tales factores según la selección de los sustituyentes específicos juegan un papel en la ruta a seguirse en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Esos factores se reconocen fácilmente por alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por el uso de reacciones químicas conocidas y procedimientos químicos conocidos. No obstante, los siguientes procedimientos preparativos generales están presentes ayudando al lector a sintetizar los compuestos de la presente invención, con ejemplos particulares más detallados que se presentan más abajo en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo.

45 Los compuestos de la invención pueden fabricarse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, y/o según se divulga más adelante, a partir de materiales de partida bien comercialmente disponibles o bien producibles de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, de rutina. Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se dan más adelante y la preparación de compuestos representativos se ilustra específicamente en ejemplos.

50 Las transformaciones sintéticas que se pueden emplear en la síntesis de compuestos de la presente invención y en la síntesis de intermedios implicados en la síntesis de compuestos de la presente invención se conocen por o son accesibles a alguien experto en la técnica. Se pueden encontrar colecciones de transformaciones sintéticas en compilaciones, tales como:

J. March. Advanced Organic Chemistry, 4^a ed.; John Wiley: Nueva York (1992)

R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999)

F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2ª ed.; Plenum Press: Nueva York (1984)

T.W. Greene, P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York (1999)

5 L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2ª ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)

L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York (1994)

A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1995)

10 G. Wilkinson; F.G.A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1982)

B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1991)

A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry* Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1984)

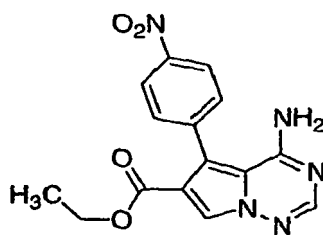
15 A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1996)

C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1990).

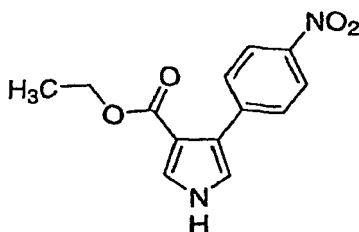
20 Además, revisiones recurrentes de metodología de síntesis y temas relacionados incluyen *Organic Reactions*; John Wiley: Nueva York; *Organic Syntheses*; John Wiley: Nueva York; *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley: Nueva York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *Annual Reports in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego CA; y *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, las bases de datos de las transformaciones de síntesis incluyen *Chemical Abstracts*, que se pueden buscar usando bien CAS OnLine o bien SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein), que se puede buscar usando SpotFire y REACCS.

25 Intermedios

Intermedio A: Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



Etapa 1: Preparación de 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

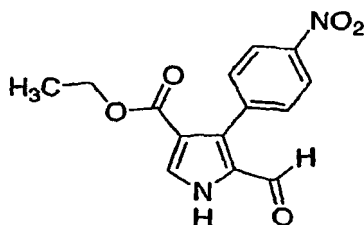


30 A una solución enfriada (-77 °C) de hexametildisilazida de litio 1 M en THF (102,4 ml, 102,4 mmol) se añadió 1-[[isocianometil]sulfonil]-4-metilbenceno (20,0 g, 102,4 mmol) como una solución en THF (100 ml) gota a gota (30 minutos). La solución se dejó agitar durante 15 minutos y después se añadió (2E)-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (22,66 g, 102,4 mmol) gota a gota (1 h) como una solución en THF (250 ml). La reacción se dejó calentar a ta

35 durante 17 h y se añadió la solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (200 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

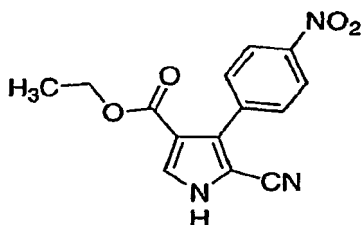
gel de sílice usando acetato de etilo 0-5 %/diclorometano proporcionando el producto deseado (16,65 g, al 62 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,78 (s a, 1 H), 8,15-8,19 (m, 2 H), 7,73-7,76 (m, 2 H), 7,55-7,79 (m, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 4,16 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); HPLC (Procedimiento A) 2,90 minutos; TLC $R_f = 0,47$ (CH_2Cl_2 -EtOAc 95:5 v/v).

5 Etapa 2: Preparación de 5-formil-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



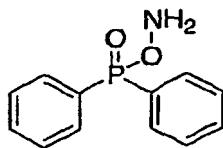
Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (18,12 ml, 194,4 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de DMF (14,96 ml, 194,4 mmol) en dicloroetano (100 ml). La mezcla se dejó calentar a ta mientras que se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La suspensión se enfrió de nuevo (0 °C) y se añadió 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (46,00 g, 176,8 mmol) como una suspensión en dicloroetano (500 ml). Después de agitar durante 1 hora la reacción se calentó a ta y se agitó durante 17 horas adicionales. Se añadió acetato de sodio (79,75 g, 972,2 mmol) en agua (600 ml) y la solución se calentó (80 °C) durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente las fases se separaron y la fase acuosa se retroextrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Se secaron sobre sulfato de magnesio las fases orgánicas combinadas y se concentraron hasta sequedad. La materia prima se calentó a reflujo en tolueno (2 l) y se añadieron a la solución caliente hexanos (200 ml). La solución se dejó enfriar lentamente y a lo largo de los 2 días siguientes se formaron cristales. Los cristales se recogieron, se lavaron con éter dietílico (500 ml) y se secaron al vacío proporcionando el producto deseado (25,53 g, al 50 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s a, 1H), 9,29 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 8,25 a 8,22 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,74 a 7,71 (m, 2H), 4,12 a 4,06 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,15 a 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); HPLC TR 2,75 minutos (Procedimiento A); TLC $R_f = 0,16$ (CH_2Cl_2 -EtOAc 95:5 v/v).

Etapa 3: Preparación de 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 5-formil-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (24,55 g, 85,17 mmol) en piridina (400 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,51 g, 93,7 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 horas y después se añadió anhídrido acético (17,68 ml, 187,4 mmol). La solución se calentó (80 °C) durante 17 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y después se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). Se separaron las fases y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. La materia prima se trituró después con diclorometano-éter dietílico (1:1 v/v, 300 ml). El sólido se recogió, se lavó con éter dietílico (150 ml) y se secó al vacío proporcionando el producto deseado (18,94 g, al 78%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s a, 1 H), 8,25-8,32 (m, 2H), 7,92 (s, 1 H), 7,69-7,76 (m, 2H), 4,13 (c, $J = 12$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); HPLC TR (Procedimiento A) 2,97 minutos; TLC $R_f = 0,20$ (CH_2Cl_2 -EtOAc 95:5 v/v).

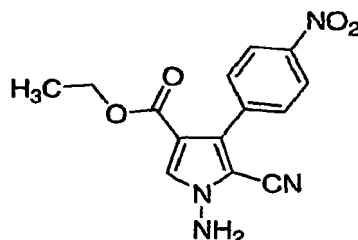
Etapa 4: Preparación de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina



Se añadió hidróxido de sodio acuoso 7,1 N (27,4 ml, 194,4 mmol), seguido por 1,4-dioxano (100 l) a clorhidrato de hidroxilamina (15,86 g, 228,2 mmol) en agua (35 ml) enfriado en un baño de agua-hielo y sal. La solución se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se añadió óxido de clorodifenilfosfina (20,00 g, 84,52 mmol) como una

solución en 1,4-dioxano (100 ml). La solución se agitó 15 minutos adicionales a medida que se formó un precipitado blanco. El precipitado se recogió y después se suspendió en hidróxido de sodio acuoso 0,25 N (0 °) (250 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después el sólido se recogió, se lavó con agua (100 ml) y se secó cuidadosamente al vacío proporcionando el intermedio deseado (7.09 g, al 36 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,74 (m, 4 H), 7,38-7,42 (m, 6 H); ^{31}P -RMN (DMSO- d_6) δ 23,11 (s a, 1 P).

Etapas 5: preparación de 1-amino-5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

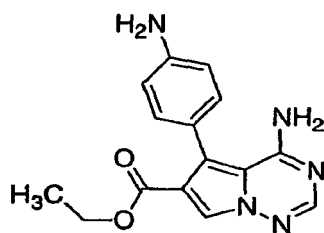


Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,02 g, 75,6 mmol) a una solución de 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (17,97 g, 63,00 mmol) en DMF (625 ml). La solución se agitó a ta durante 15 minutos y después se añadió óxido de (aminooxi)(difeníl)fosfina (17,63 g, 75,59 mmol) y la solución se calentó (80 °C) durante 17 horas. Tras enfriar a ta se añadió solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (500 ml) seguida por acetato de etilo (400 ml). Se separaron las fases y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. La materia prima se trituroó con diclorometano-hexanos (1:1 v/v 400 ml). El sólido se recogió, se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío. El material se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto deseado (14,15 g, al 75 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25-8,31, (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67-7,73 (m, 2 H), 6,71 (s a, 2 H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); HPLC TR (Procedimiento A) 2,91 min; TLC R_f = 0,30 (CH $_2$ Cl $_2$ -EtOAc 95:5 v/v).

Etapas 6: Preparación de compuesto del título

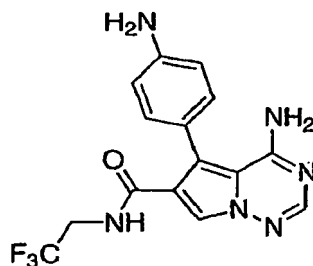
Se calentó una solución de formamida (74,9 ml, 1,88 mol) y 1-amino-5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (14,15 g, 47,12 mmol) (195 °C) durante 2 horas y después se enfrió a ta. La agitación se continuó durante 17 h y el sólido resultante se recogió y se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) y agua (100 ml). El sólido se secó a vacío proporcionando el producto deseado (10,20 g, al 66 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23-8,29 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,62 a 7,70 (m, 2 H), 5,52 (s a, 1 H), 4,08 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-EM m/z 328,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,51 minutos; TLC R_f = 0,20 (CH $_2$ Cl $_2$ -EtOAc 3:1 v/v).

Intermedio B: Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

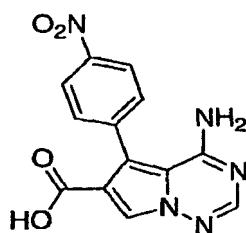


Se añadió níquel de Raney a un matraz que contenía etanol (20 ml). El catalizador se trituroó con etanol (3 x 20 ml) y una suspensión de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (4,0 g, 12,2 mmol) en etanol (600 ml) y se añadió THF (200 ml). La reacción se situó después en una atmósfera de nitrógeno (101325 pascales (1 atm)) y se dejó enfriar a ta. La reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® usando una mezcla de etanol y THF (3:1) aclarando. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto deseado (3,60 g, al 96%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1 H), 8,04 (s a, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,31 (s a, 2 H), 4,07 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); ES-EM m/z 298,2 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 1,64 minutos; TLC R_f = 0,30 (acetona/CH $_2$ Cl $_2$ 1:3).

Intermedio C: Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

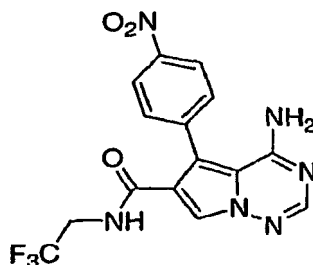


Etapa 1: Preparación de ácido 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



5 Se calentó (80 °C) una suspensión de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (1,04 g, 3,18 mmol) en etanol (10 ml), THF (5 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (5,56 ml, 5,56 mmol) durante 6 h. La solución homogénea se enfrió a ta y se trató gota a gota con ácido clorhídrico 1 N (5,56 ml). La reacción se concentró a vacío y el sólido resultante se trituró con agua dando el producto deseado en rendimiento cuantitativo. Este material se pudo usar sin purificación adicional. ES-EM 300,2 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 1,37 min.

10 **Etapa 2: Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**

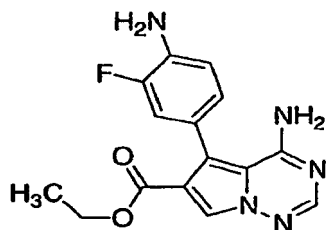


15 Se calentó una solución de ácido 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (495 mg, 1,73 mmol) en cloruro de tionilo (15 ml) (50 °C) durante 3 horas. Tras enfriar a ta la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El intermedio de cloruro ácido resultante se combinó con sal clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-etilamina (587 mg, 4,33 mmol), trietilamina (1,15 ml, 8,66 mmol) y THF (8 ml). La reacción se agitó durante 16 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y metanol proporcionando el producto deseado (490 mg, al 74 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 3,91-3,99 (m, 2 H); ES-EM *m/z* 381,1 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 2,33 min.

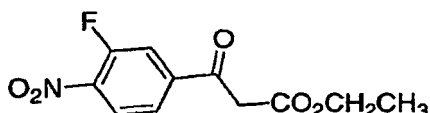
Etapa 3: Preparación de compuesto del título

25 El procedimiento usado para la preparación de Intermedio B se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-(4-nitrofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida por Intermedio A. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, H), 7,81 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 3,85-4,03 (m, 2 H); ES-EM 315,2 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 1,14 min.

Intermedio D: Preparación de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



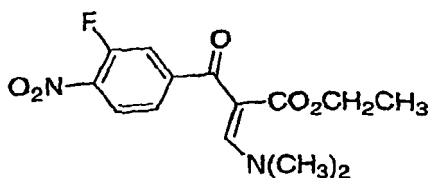
Etapa 1: Preparación de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etilo



5 Se añadió cloruro de tionilo (96,4 g, 810 mmol) gota a gota (30 minutos) a una solución de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (100 g, 540 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) y DMF (1 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h y se enfrió a ta. Se evaporaron productos volátiles a presión reducida proporcionando el cloruro ácido intermedio. Este material se disolvió en THF (500 ml) y después se filtró retirando sólidos residuales.

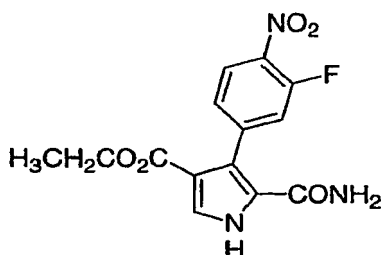
10 Se añadió cloruro de magnesio a una suspensión enfriada (10 °C) de malonato de etilpotasio (276 g, 1620 mmol) y trietilamina (164 g, 1620 mmol) en THF (1500 ml). Esta mezcla se agitó vigorosamente (agitador de hélice) durante 12 h a ta y después se enfrió (0 °C). La solución de cloruro ácido filtrado en THF se añadió gota a gota (30 min). La reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante 12 h y después se enfrió (10 °C). Se añadió lentamente ácido clorhídrico 4 N (1 l), manteniendo mientras la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. La reacción desactivada se diluyó con agua (1 l) y se extrajo después con acetato de etilo (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada (2 x 1 l), agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto deseado (134 g, al 97 %) como una mezcla de tautómeros. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) Tautómero 1: δ 12,24 (s, 1 H), 7,85-8,32 (m, 3 H), 6,22 (s, 3 H), 4,25 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); Tautómero 2: δ 7,90-8,38 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-MS *m/z* 254,1 (M-H)⁺; HPLC RT (Procedimiento C) 3,14 min.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-fluoro-4-nitrobenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo



20 Se añadió gota a gota dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (100 g, 810 mmol) (10 min) a una solución enfriada (0 °C) de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etilo (138 g, 540 mmol) en tolueno (540 ml). La reacción se calentó (50 °C) durante 2,5 h y después los productos volátiles se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto deseado (167 g, al 100 %), que fue suficientemente puro (> 95 % por RMN) procediendo sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24-8,29 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,60-7,74 (m, 1 H), 7,58-7,62 (m, 1 H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); ES-EM *m/z* 310,9 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 2,87 min.

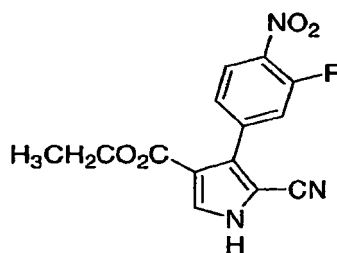
Etapa 3: Preparación de 5-carbamoil-4-(3-cloro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



30 Se añadió 2-aminomalonamida (36,5 g, 312 mmol) a una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-nitrobenzoil)-3-

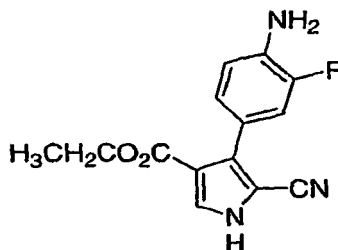
(dimetilamino)acrilato de etilo (74,4 g, 240 mmol) en ácido acético (300 ml). La suspensión se calentó (80 °C) durante 2 h y después el ácido acético se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (300 ml) y la solución resultante se calentó (60 °C) durante 4 h. El ácido trifluoroacético se evaporó a presión reducida y el sólido se lavó con etanol frío (2 x 50 ml) y éter dietílico (3 x 50 ml) proporcionando el producto deseado (58,8 g, al 76 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1 H), 8,12 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 7,25-7,50 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 4,06 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); ES-EM m/z 322,0 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,79 min.

Etapa 4: Preparación de 5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



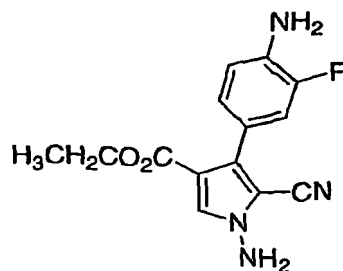
Se añadió oxiclورو de fósforo (87,0 g, 565 mmol) a una suspensión de 5-carbamoil-4-(3-cloro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (121 g, 377 mmol) en tolueno (750 ml) equipado con un agitador de hélice. La suspensión se calentó (80 °C) y se agitó durante 6 h con la adición periódica de tolueno (200 ml totales) aclarando sólidos desde los lados del matraz y después los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió en tolueno (500 ml) y esto se evaporó retirando el oxiclورو de fósforo que queda (esta operación se hizo dos veces). Se añadió agua fría (750 ml) y la mezcla se ajustó a pH 8 usando hidróxido de sodio acuoso 5 N. El sólido se recogió por filtración y se secó proporcionando el producto deseado (110 g, al 96 %); RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,90 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 12,4, 1,8$ Hz, 1 H), 7,51-7,62 (m, 1 H), 4,16 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); ES-EM m/z 304,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 3,19 min.

Etapa 5: Preparación de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato



Se añadieron hierro (n.º de catálogo de Alrich: 20930-9, 24,9 g, 445 mmol) y cloruro de amonio (4,80 g, 89,7 mmol) a una suspensión de 5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (45,0 g, 148 mmol) en etanol (540 ml) y agua (180 ml) equipada con un agitador de hélice. La reacción se calentó (70 °C) durante 2 h y después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con metanol (500 ml) y después se filtró a través de un lecho corto de Celite® bien empaquetado. La torta del filtro se aclaró cuidadosamente con metanol (1 l) y acetonitrilo (2 l) y el filtrado combinado se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1,5 l) se lavó después con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando el producto deseado (38,0 g, al 94 %) que contiene impurezas traza (< 5 %). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,36 (s, 1 H), 8,25 (dd, $J = 12,8, 2,0$ Hz, 1 H), 6,92-6,97 (m, 1 H), 6,72-6,79 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,10 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); ES-EM m/z 274,3 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,62 min.

Etapa 6: Preparación de 1-amino-4-(4-amino-3-fluorofenil)-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

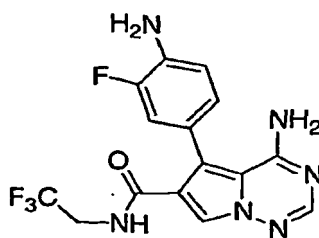


Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 1,7 g, 43 mmol) por partes a una solución de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (9,0 g, 33 mmol) en DMF (290 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos y después se añadió óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (9,9 g, 43 mmol). La reacción se calentó (60 °C) durante 4 h y después se enfrió a ta. La reacción se desactivó por adición lenta de agua (10 ml) y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y la solución se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico dando el producto deseado (7,8 g, al 82); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (s, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 12,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,91-6,95 (m, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 9,5, 8,4 Hz, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 4,09 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); ES-EM *m/z* 289,0 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 2,61 min.

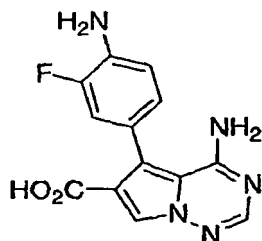
Etapa 7: Preparación del compuesto del título

Se añadió acetato de formamidina (22,4 g, 215 mmol) a una suspensión de 1-amino-4-(4-amino-3-fluorofenil)-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (6,2 g, 21,5 mmol) en *n*-butanol (100 ml). La reacción se calentó (100 °C) durante 16 h y después se enfrió a ta. Se retiró el disolvente a presión reducida y después se añadieron etanol (50 ml) y agua (200 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó proporcionando producto deseado (5,80 g, al 85 %); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (s, 1 H), 8,00-8,10 (s a, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 12,3, 1,9 Hz, 1 H), 6,77-6,88 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,21-5,31 (s a, 1 H), 4,06 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); ES-EM *m/z* 316,4 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 2,39 min.

Intermedio E: Preparación de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxílico



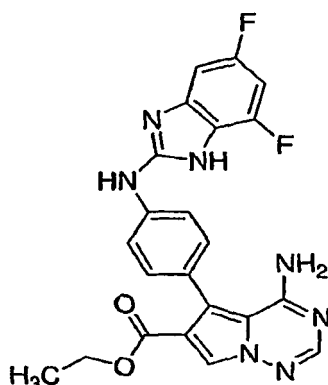
Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (253 ml, 253 mmol) a una suspensión de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (40,0 g, 127 mmol) en THF (400 ml) y etanol (400 ml). La mezcla de reacción se calentó (65 °C) durante 16 h y se enfrió después a ta. Se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en 1,4-dioxano, 70 ml, 280 mmol) y los productos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se lavó con agua (200 ml) y después se trituró con acetona y éter dietílico dando el producto deseado (36,3 g al 99 %) que contiene impurezas traza. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20-12,30 (s a, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,94-8,05 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,02 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,73-6,92 (m, 2 H), 5,22-5,47 (s a, 1 H), 5,12-5,25 (s a, 1 H); ES-EM *m/z*

288,0 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 1,13 min.

Etapas 2: Preparación del compuesto del título

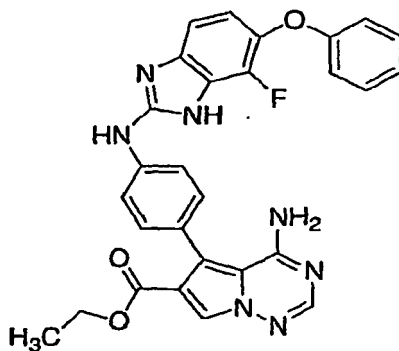
5 Se añadió ácido 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (24,6 g, 85,6 mmol) a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano (42,4 g, 428 mmol), benzotriazoloxitris(dimetilamino)fosfonio PF6 (56,8 g, 128 mmol) y 4-metilmorfolina (43,3 g, 428 mmol) en DMF (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. El precipitado resultante se aisló por filtración y después se lavó con acetona y éter dietílico dando el producto deseado (22 g, al 70 %); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,92-8,03 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 6,99 (dd, J = 12,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 12,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,74-6,82 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,13-3,22 (s a, 1 H), 3,87-4,01 (m, 2 H); ES-EM *m/z* 369,2 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 2,05 min.

Intermedio F: Preparación de 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



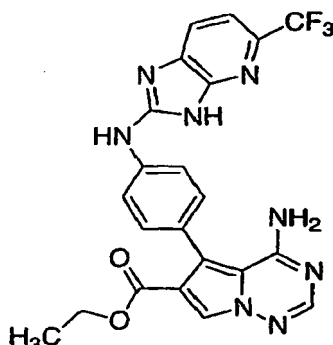
15 A una solución de of 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (200 mg, 0,673 mmol) en DMF (5 ml) y THF (5 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (125 mg, 0,706 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 horas y después se añadió 1,2-diamino-3,5-difluorobenceno (101 mg, 0,706 mmol). La agitación se continuó durante toda una noche y después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,527 ml, 3,36 mmol) gota a gota. La reacción se dejó agitar de nuevo durante toda una noche y después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC usando acetonitrilo al 25-85 %/agua dando el producto deseado (205 mg, al 68 %); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31-11,40 (s a, 1 H), 9,75-9,83 (s a, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,02-8,13 (s a, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,94-7,05 (d a, 1 H), 6,86 (ddd, J = 10,7, 10,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,15-5,46 (s a, 1 H), 4,08 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-EM *m/z* 450,1 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 2,48 min.

Intermedio G: Preparación de 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



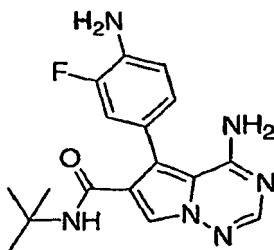
30 El procedimiento usado para la preparación de Intermedio F se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,2-diamino-difluorobenceno por 3-fluoro-fenoxibenceno. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11,32 (s, 1 H), 9,869 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 8,03-8,12 (s a, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,28-7,40 (m, 4 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 4,08 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); ES-EM *m/z* 524,3 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 2,89 min.

Intermedio H: Preparación de 4-amino-5-(4-{[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



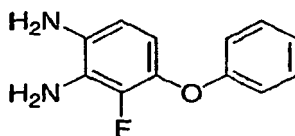
5 El procedimiento usado para la preparación de Intermedio F se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina por 1,2-diamino-3,5-difluorobenceno. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,5 (s a, 1 H), 10,25 (s a, 2 H), 8,15 (s, 2 H), 7,85-7,95 (m, 3 H), 7,35-7,42 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 5,1 (s a, 1 H), 4,07 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H). ES-MS m/z 483,2 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,83 min.

10 **Intermedio I: Preparación de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-N-terc-butilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**

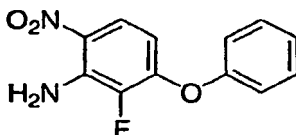


15 El procedimiento usado para la preparación de Intermedio D se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo t-butilamina para 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,07 (dd, $J = 12,3, 1,9$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 6,81-6,89 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 1,16 (s, 9 H); ES-EM m/z 343,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,11 min.

Intermedio J: Preparación de 3-fluoro-4-fenoxibenceno-1,2-diamina



Etapas 1: Preparación de 2-fluoro-6-nitro-3-fenoxianilina



20 A una solución de 2,3-difluoro-6-nitroanilino (200 mg, 1,15 mmol) en DMF (10 ml) se añadió fenol (108 mg, 1,15 mmol) y carbonato de potasio (317 mg, 2,30 mmol). La reacción se calentó (120 °C) durante toda una noche y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y después se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-50 %/hexano proporcionando el producto deseado (267 mg, al 94 %) RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 1 H), 7,34-7,49 (m, 4 H), 7,19-7,27 (m, 1 H), 7,08-7,16 (m, 2 H), 6,21 (dd, $J = 9,7, 7,8$ Hz, 1 H); HPLC TR (Procedimiento A) 3,48

25

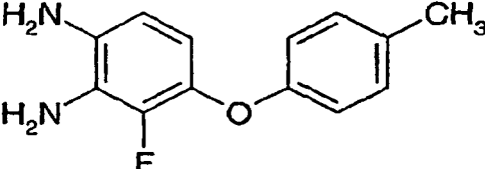
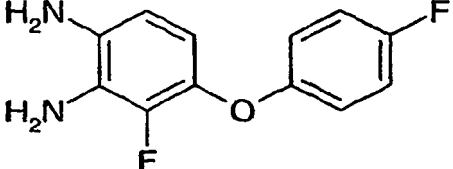
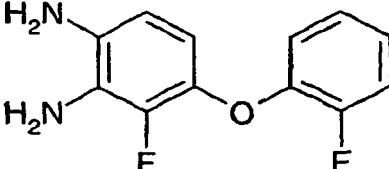
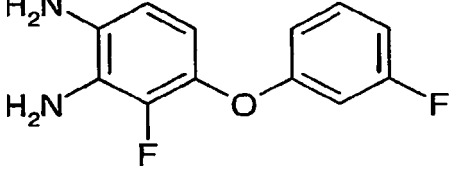
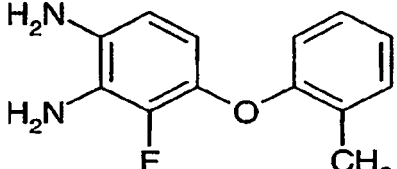
min.

Etapla 2: Preparación del compuesto del título

5 A una solución de 2-fluoro-6-nitro-3-fenoxianilina (260 mg, 1,05 mmol) en metanol (20 ml) se añadió cloruro de estaño (II) (1,18 g, 5,24 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante toda una noche y después se enfrió a ta. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (150 ml), causando que un precipitado caiga fuera. La mezcla se filtró usando acetato de etilo aclarando. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-70 %/hexano proporcionando el producto deseado (195 mg, al 85 %) RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22-7,31 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 1 H), 6,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,31 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1 H), 6,20 (dd, $J = 8,5, 8,5$ Hz, 1 H); ES-EM m/z 219,3 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,40 min.

Usando el procedimiento descrito anteriormente para Intermedio J y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los Intermedios K-R encontrados en la tabla dada más adelante.

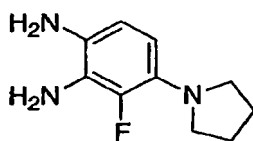
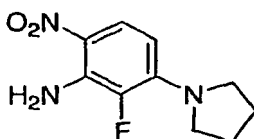
Tabla 1:

Int.	Nombre	Estructura	CL-EM m/z (MH) $^+$ TR (min) [Procedimiento]
K	3-fluoro-4-(4-metilfenoxi)-benceno-1,2-diamina		233,3 2,61 [Procedimiento B]
I	3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)-benceno-1,2-diamina		237,3 2,51 [Procedimiento B]
M	3-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)-benceno-1,2-diamina		237,2 2,57 [Procedimiento A]
N	3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)-benceno-1,2-diamina		237,2 2,76 [Procedimiento A]
O	3-fluoro-4-(2-metilfenoxi)-benceno-1,2-diamina		233,2 2,41 [Procedimiento A]

15

(continuación)

Int.	Nombre	Estructura	CL-EM m/z (MH)+ TR (min) [Procedimiento]
P	3-fluoro-4-(3-metilfenoxi)-benceno-1,2-diamina		233,3 2,65 [Procedimiento B]
Q	3-fluoro- N ⁴ -isopropilbenceno-1,2,4- triamina		184,1 1,09 [Procedimiento B]

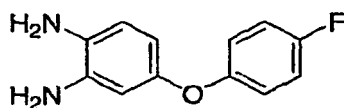
Intermedio R: Preparación de 3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenceno-1,2-diamina**5 Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-6-nitro-3-pirrolidin-1-ilanilina**

El procedimiento usado para la Etapa 1 en la preparación de Intermedio J se usó para preparar 2-fluoro-6-nitro-3-pirrolidin-1-ilanilina sustituyendo fenol por pirrolidina. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (dd, J = 9,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,04 (s, 2 H), 6,13 (dd, J = 9,9, 8,5 Hz, 1 H), 3,31-3,53 (m, 4 H), 1,85-1,92 (m, 4 H); ES-EM m/z 226,0 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 3,22 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

A una mezcla de 2-fluoro-6-nitro-3-pirrolidin-1-ilanilina (285 mg, 1,26 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una suspensión de níquel de Raney (aproximadamente 100 mg) en etanol. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (101325 pascales (1 atm)) a ta durante toda una noche. La reacción se purgó de hidrógeno, se aclaró con nitrógeno y después se filtró a través de un lecho corto de Celite® usando etanol aclarando. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando producto en bruto (43 mg, al 17 %) que se usó sin purificación. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,19 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 5,89 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 2,94-3,07 (m, 4 H), 1,72-1,89 (m, 4 H); ES-EM m/z 196,3 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento B) 1,08 min.

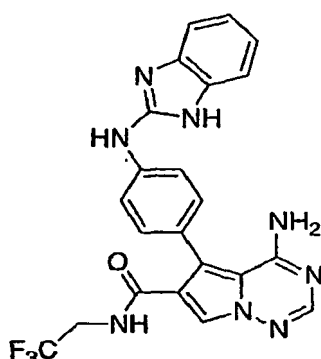
Intermedio S: Preparación de 4-(4-fluorofenoxi)benceno-1,2-diamina



El procedimiento usado para la preparación de Intermedio J se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-cloro-6-nitroanilina por 2,3,-difluoro-6-nitroanilina y 4-fluorofenol por fenol. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,06-7,15 (m, 2 H), 6,82-6,90 (m, 2 H), 6,47 (d J = 8,2 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,06 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H); ES-ES m/z 219,2 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 1,07 min.

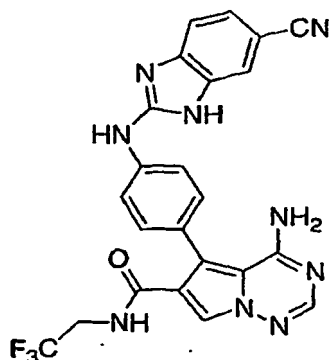
Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 4-amino-5-[4-(1 H-bencimidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



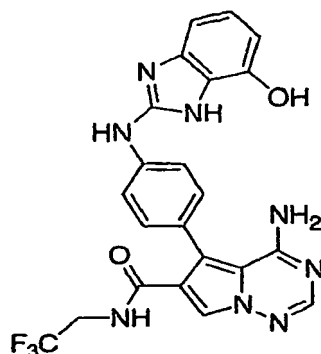
A una solución de 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (100 mg, 0,285 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (53,4 mg, 0,299 mmol) a ta, en una atmósfera inerte. La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. El día siguiente, se añadió 1,2-fenilendiamina (32,4 mg, 0,299 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 horas adicionales. El día siguiente, se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,22 ml, 1,42 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 horas adicionales. La mezcla se concentró después a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH al 2 al 8 %/ CH_2Cl_2 como el eluyente. El producto deseado se obtuvo en forma de sólido amarillento (55 mg, al 41 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,00-8,20 (s a, 2 H), 7,80-7,90 (m, 2 H), 7,20-7,40 (m, 4 H), 7,00 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 3,80-4,00 (m, 2 H); ES-EM m/z 487,3 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,30 min.

Ejemplo 2: Preparación de 4-amino-5-[4-[(6-ciano-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



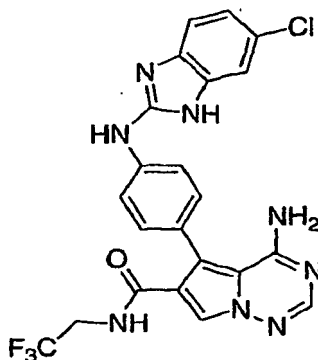
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-diaminobenzonitrilo por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,30-7,45 (m, 4 H), 5,00 (s a, 2 H), 3,80-4,00 (m, 2 H); ES-EM m/z 492,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,24 min.

Ejemplo 3: Preparación de 4-amino-5-{4-[(7-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



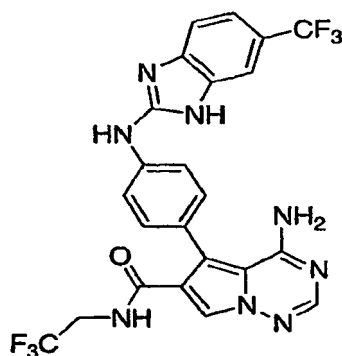
5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,3-diaminofenol por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 6,80-6,90 (m, 1 H), 6,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 5,25 (s a, 2 H), 3,80-4,00 (m, 2 H); ES-EM m/z 483,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,49 min.

10 **Ejemplo 4: Preparación de 4-amino-5-{4-[(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



15 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-cloro-*o*-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 1 H), 8,49 (dd, $J = 6,4$, 6,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,22-7,40 (m, 3 H), 6,98-7,05 (m, 2 H), 5,12 (s a, 1 H), 3,91-4,00 (m, 2 H); ES-EM m/z 501,1 (MH) $^+$ HPLC TR (Procedimiento A) 2,56 min.

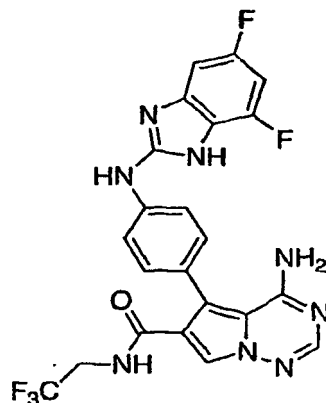
Ejemplo 5: Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-{[6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



20 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1 H), 8,51

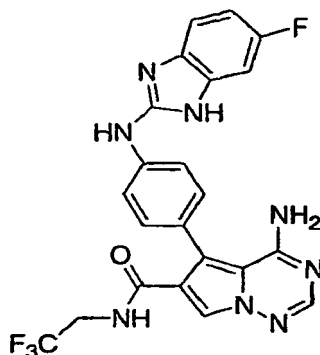
(dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,35-7,40 (m, 3 H), 5,15 (s a, 1 H), 3,92-4,05 (m, 2 H); ES-EM m/z 535,0 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 2,46 min.

5 **Ejemplo 6: Preparación de 4-amino-5-(4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



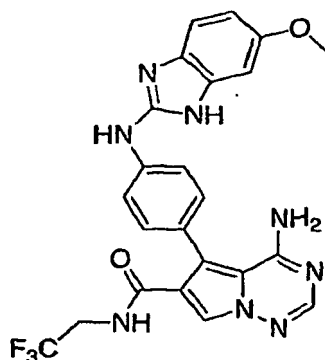
10 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,5-difluoro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1 H), 8,52 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 5,18 (s a, 1 H), 3,95-4,05 (m, 2 H); ES-EM m/z 502,9 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 2,33 min.

Ejemplo 7: Preparación de 4-amino-5-(4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



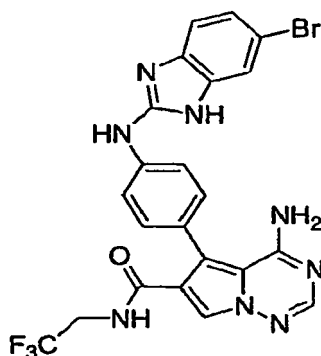
15 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-fluoro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1 H), 8,48 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,25 (s a, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,80 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1 H), 5,15 (s a, 1 H), 3,91-4,02 (m, 2 H); ES-EM m/z 485,0 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 2,22 min.

20 **Ejemplo 8: Preparación de 4-amino-5-(4-[(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



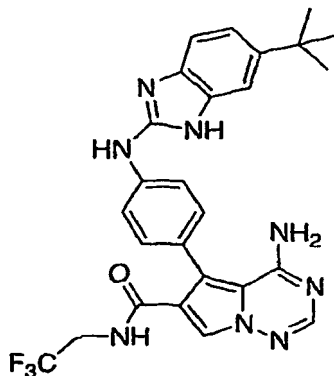
5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-metoxi-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 8,42 (s a, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,20 (s a, 1 H), 7,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 5,17 (s a, 1 H), 4,02-3,90 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H); ES-EM m/z 497,2 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 1,31 min.

Ejemplo 9: Preparación de 4-amino-5-{4-[(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



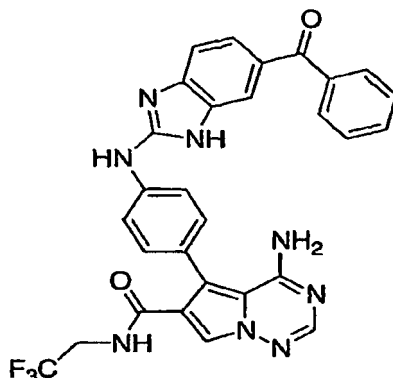
10 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-bromo-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1 H), 8,50 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,50 (s a, 1 H), 7,15-7,39 (m, 4 H), 5,13 (s a, 1 H), 3,92-4,02 (m, 2 H); ES-EM m/z 545,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 1,58 min.

15 **Ejemplo 10: Preparación de 4-amino-5-{4-[(6-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



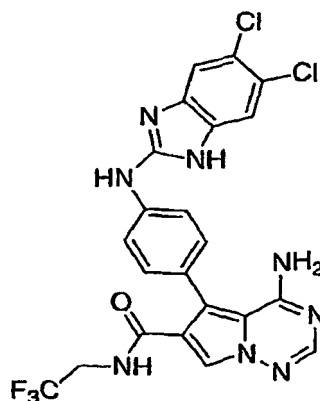
20 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(terc-butil)benzeno-1,2-diamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1 H), 8,48 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,40-7,22 (m, 4 H), 5,15 (s a, 1 H), 3,92-4,06 (m, 2 H), 1,8 (s, 9 H); ES-ES m/z 523,2 (MH) $^+$; HPLC TR Procedimiento A) 3,04 min.

Ejemplo 11: Preparación de 4-amino-5-{4-[(6-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



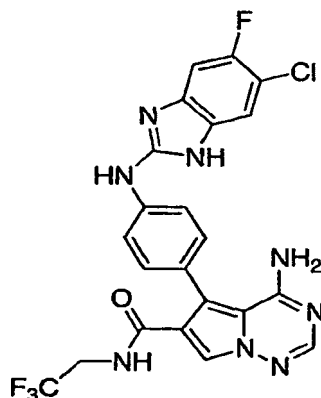
5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-diamino-benzofenona por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1 H), 8,53 (dd, J = 6,4, 6,4 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,70-7,80 (m, 3 H), 7,50-7,62 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,18 (s a, 1 H), 3,90-4,02 (m, 2 H); ES-EM m/z 571,1 (MH) $^+$; HPLC TRT (Procedimientos A) 2,99 min.

10 **Ejemplo 12: Preparación de 4-amino-5-{4-[(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



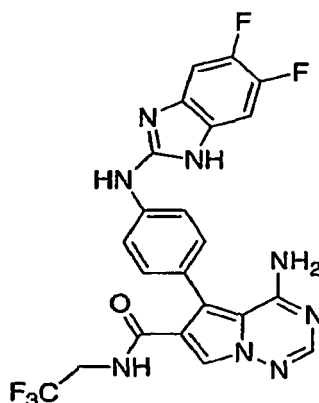
15 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1 H), 8,55 (dd, J = 6,4, 6,4 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,15 (s a, 1 H), 3,95-4,05 (m, 2 H); ES-EM m/z 534,9 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,53 min.

Ejemplo 13: Preparación de 4-amino-5-{4-[(6-cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



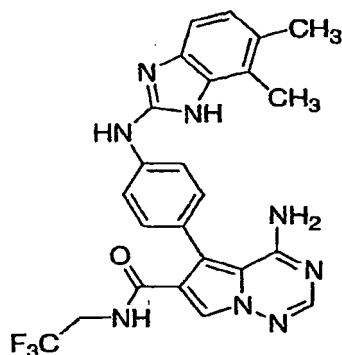
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-cloro-5-fluoro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1 H), 8,55 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,28-7,34 (m, 4 H), 5,15 (s a, 1 H), 4,04-3,95 (m, 2 H); ES-EM m/z 518,9 (MH) $^+$; HPLC RT (Procedimiento A) 2,39 min.

5 **Ejemplo 14: Preparación de 4-amino-5-{4-[(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



10 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4,5-difluoro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1 H), 8,52 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,30-7,40 (m, 4 H), 5,19 (s a, 1 H), 3,96-4,04 (m, 2 H); ES-EM m/z 502,9 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,30 min.

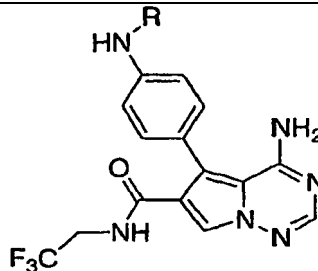
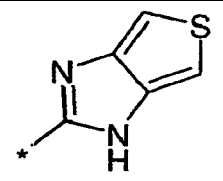
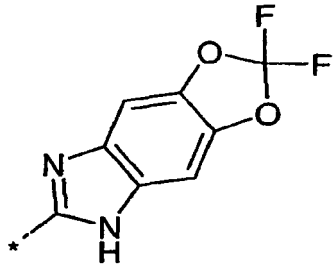
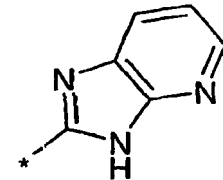
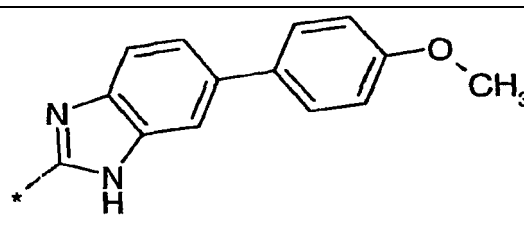
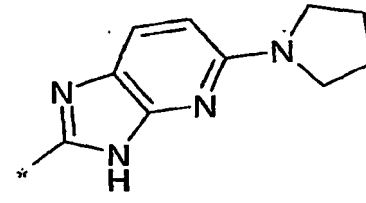
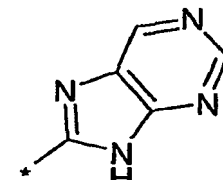
Ejemplo 15: Preparación de 4-amino-5-{4-[(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



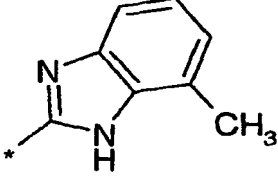
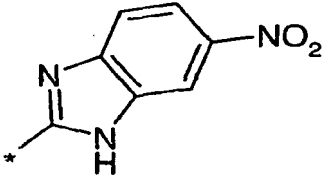
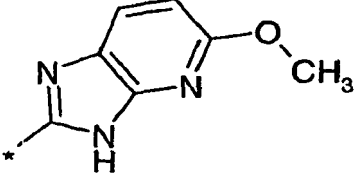
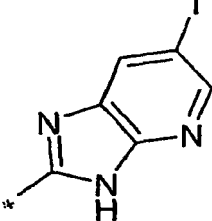
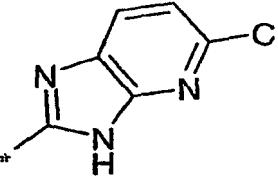
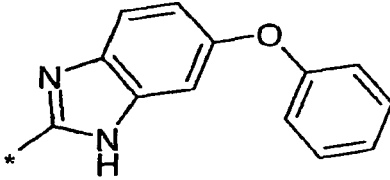
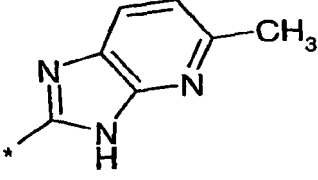
15 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-difluoro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,03-7,15 (m, 2 H), 5,19 (s a, 1 H), 3,95-4,06 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H); ES-EM m/z 495,0 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,39 min.

20 Usando el procedimiento descrito anteriormente para Ejemplo 1 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los Ejemplos 16-57 en la tabla dada más adelante. Los reactivos de 1,2-diamina usados fabricando estos compuestos bien se adquirieron, bien se prepararon de acuerdo con procedimientos de la bibliografía, o bien se prepararon de acuerdo con procedimientos detallados anteriormente para los Intermedios correspondientes.

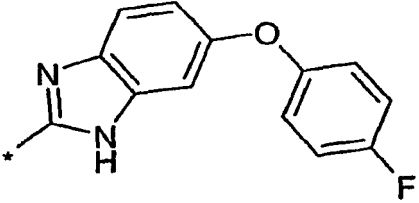
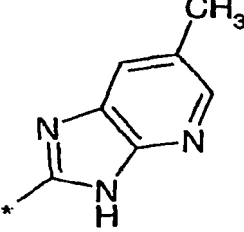
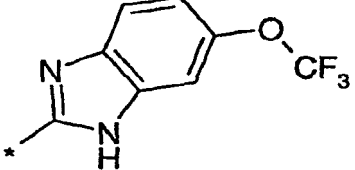
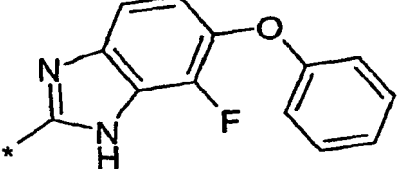
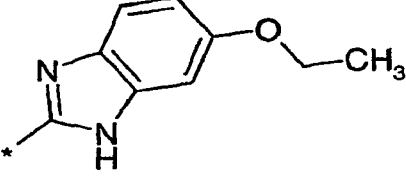
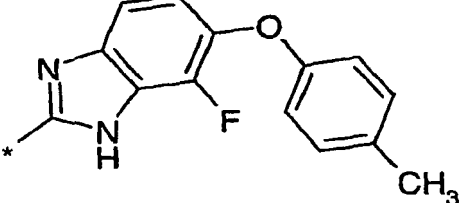
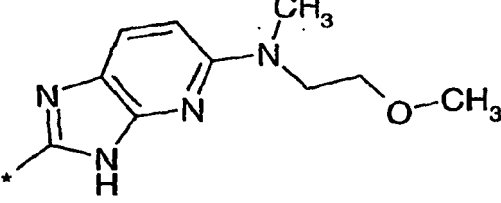
Tabla 2:

Ej.	Grupo R	CL-EM [MH+]	CL-EM TR (min) [Procedimiento]
	 <p>The general structure shows a central benzimidazole core. At the 2-position, there is a trifluoromethyl group (-CH₂CF₃). At the 5-position, there is a benzimidazole ring system with an amino group (-NH₂) at the 2-position. At the 7-position, there is a para-substituted phenyl ring with an -NH-R group.</p>		
16		473,0	2,08 [Procedimiento A]
17		546,9	2,45 [Procedimiento A]
18		568,0	1,83 [Procedimiento A]
19		573,3	2,69 [Procedimiento A]
20		573,3	2,22 [Procedimiento A]
21		469,1	1,72 [Procedimiento A]

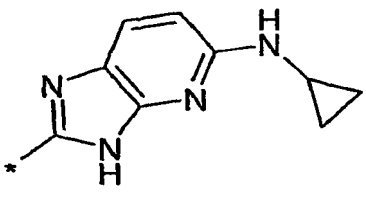
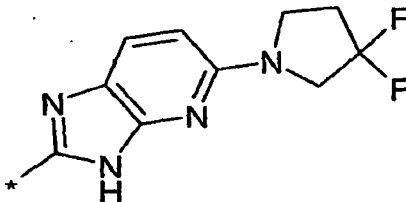
(continuación)

Ej.	Grupo R	CL-EM [MH+]	CL-EM TR (min) [Procedimiento]
22		481,3	2,36 [Procedimiento A]
23		512,5	2,48 [Procedimiento A]
24		498,8	1,63 [Procedimiento A]
25		594,2	2,34 [Procedimiento A]
26		502,1	2,33 [Procedimiento A]
27		559,3	2,65 [Procedimiento B]
28		482,2	1,91 [Procedimiento A]

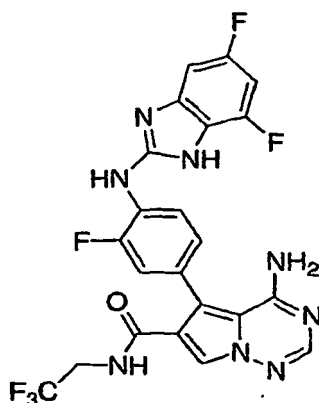
(continuación)

Ej.	Grupo R	CL-EM [MH+]	CL-EM TR (min) [Procedimiento]
29		577,3	3,02 [Procedimiento A]
30		482,2	1,94 [Procedimiento A]
31		551,2	2,57 [Procedimiento A]
32		577,2	2,78 [Procedimiento A]
33		511,3	2,40 [Procedimiento A]
34		591,3	2,92 [Procedimiento A]
56		555,3	1,83 [Procedimiento A]

(continuación)

Ej.	Grupo R	CL-EM [MH+]	CL-EM TR (min) [Procedimiento]
57		523,2	1,94 [Procedimiento A]
58		573,0	2,40 [Procedimiento A]

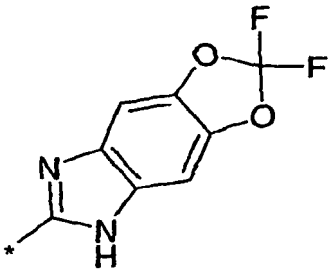
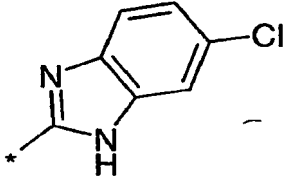
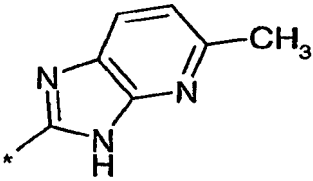
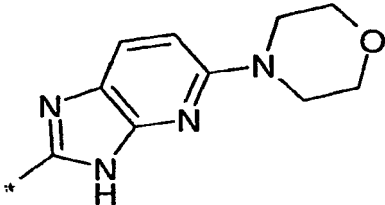
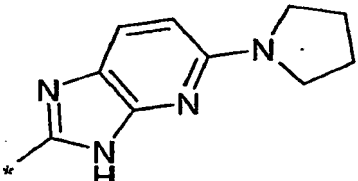
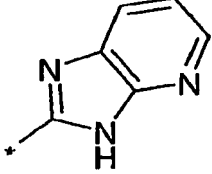
Ejemplo 59: Preparación de 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



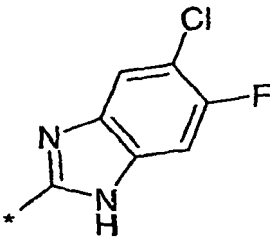
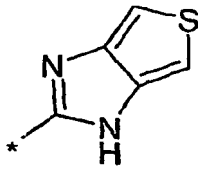
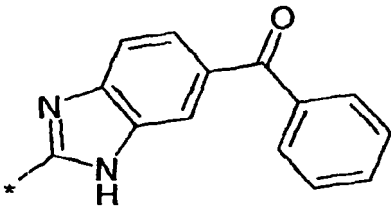
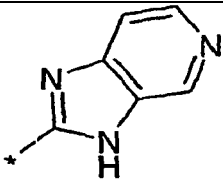
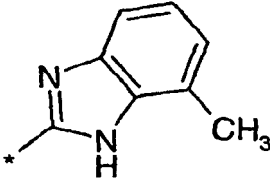
- 5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,5-difluoro-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina y 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (Intermedio E) por 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (Intermedio C). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 8,58-8,65 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 6,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,35 (s a, 1 H), 3,93-4,01 (m, 2 H); ES-EM m/z 521,2 (MH+); HPLC TR (Procedimiento A) 2,45 min.

15 Usando el procedimiento descrito anteriormente para Ejemplo 59 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los Ejemplos 60-70 en la tabla dada más adelante. Los reactivos de 1,2-diamina usados fabricando estos compuestos bien se adquirieron, bien se prepararon de acuerdo con procedimientos de la bibliografía, o bien se prepararon de acuerdo con procedimientos detallados anteriormente para los Intermedios correspondientes.

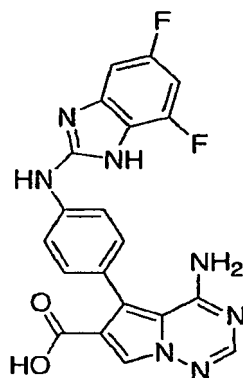
Tabla 4:

Ej.	Grupo R	CL-EM [MH ⁺]	CL-EM TR (min) [Procedimiento]
60		565,1	2,30 [Procedimiento A]
61		519,2	2,48 [Procedimiento A]
62		500,3	1,97 [Procedimiento A]
63		571,3	2,20 [Procedimiento A]
64		555,4	2,34 [Procedimiento A]
65		486,2	1,89 [Procedimiento A]

(continuación)

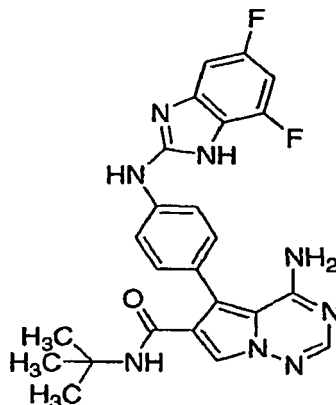
Ej.	Grupo R	CL-EM [MH+]	CL-EM TR (min) [Procedimiento]
66		537,3	2,93 [Procedimiento A]
67		491,4	2,01 [Procedimiento A]
68		589,3	3,02 [Procedimiento B]
69		486,2	1,85 [Procedimiento A]
70		499,24	2,34

Ejemplo 71: Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



5 A una mezcla de 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (5,85 g, 13,0 mmol) en THF (300 ml) y metanol (100 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio acuosa (130 ml, 130 mmol). La reacción se agitó a ta durante toda una noche y después la solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en agua (500 ml) y después la mezcla se ajustó a pH 3 usando ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó proporcionando el producto deseado (5,60 g, al 100 %) que contiene algunas impurezas traza. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1 H), 8,17-8,38 (s a, 1 H) 8,14 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 10,2, 10,2$ Hz, 1 H) 5,22-5,44 (s a, 1 H); ES-EM m/z 422,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,13 min.

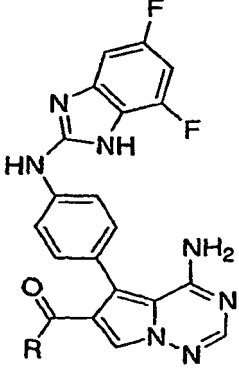
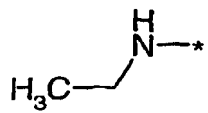
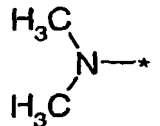
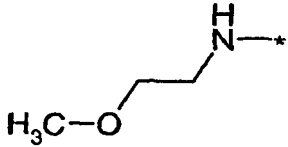
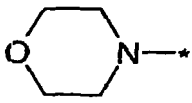
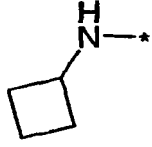
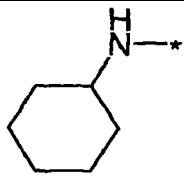
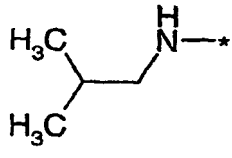
10 **Ejemplo 72: Preparación de 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



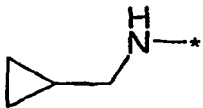
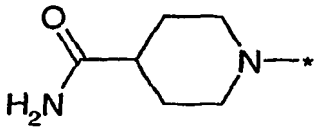
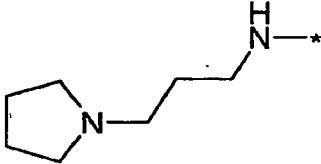
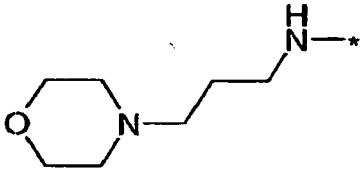
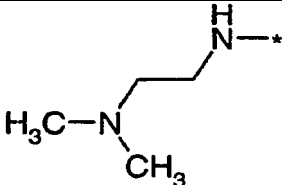
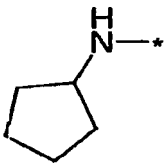
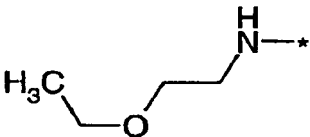
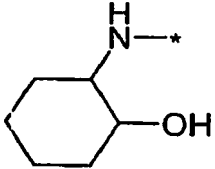
15 A una suspensión de ácido 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (75,0 mg, 0,178 mmol) en DMF (3 ml) se añadió terc-butilamina (0,021 ml, 0,196 mmol), benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio PF_6 (86,6 mg, 0,196 mmol) y 4-metilmorfolina (0,039 ml, 0,356 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a ta y después se purificó directamente por HPLC usando acetonitrilo al 25-85 % en agua proporcionando el producto deseado (75,3 mg, al 89 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80-8,02 (m, 3 H), 7,38 (dd, $J = 6,7, 2,0$ Hz, 2 H), 7,00 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1 H), 6,85 (ddd, $J = 10,7, 10,7, 2,4$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,96-5,21 (s a, 1 H), 1,16 (s, 9 H); ES-EM m/z 477,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,54 min.

20 Usando el procedimiento descrito anteriormente para Ejemplo 72 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los Ejemplos 73-100 en la tabla dada más adelante.

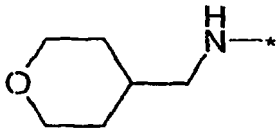
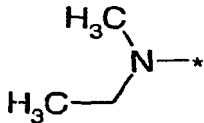
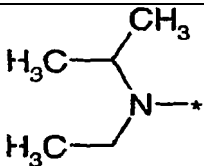
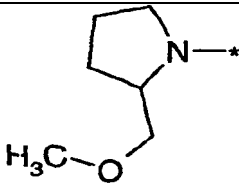
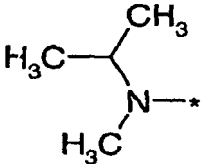
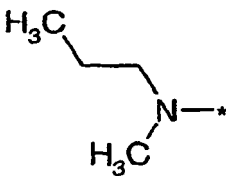
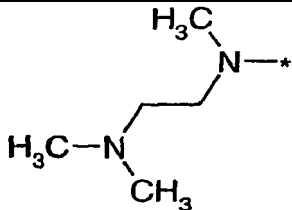
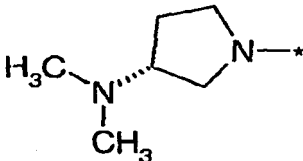
Tabla 5:

Ej.	Grupo R	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM TR (min) [procedimiento]
			
73		449,1	2,21 [Procedimiento B]
74		449,1	2,08 [Procedimiento A]
75		479,1	2,15 [Procedimiento A]
76		491,2	2,15 [Procedimiento B]
77		475,2	2,97 [Procedimiento D]
78		503,2	3,03 [Procedimiento D]
79		491,2	3,00 [Procedimiento D]

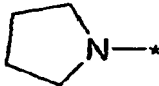
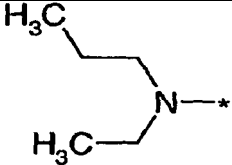

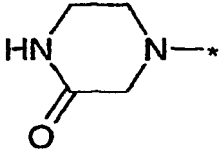
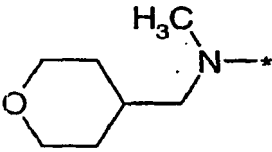
(continuación)

Ej.	Grupo R	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM TR (min) [procedimiento]
80		475,2	2,86 [Procedimiento D]
81		532,2	2,57 [Procedimiento D]
82		532,2	2,53 [Procedimiento D]
83		548,2	2,52 [Procedimiento D]
84		492,2	2,49 [Procedimiento D]
85		489,2	2,93 [Procedimiento D]
86		493,2	2,79 [Procedimiento D]
87		519,2	2,83 [Procedimiento D]

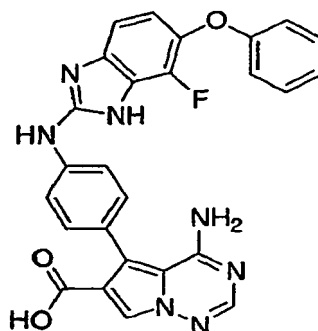
(continuación)

Ej.	Grupo R	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM TR (min) [procedimiento]
88		519,2	2,74 [Procedimiento D]
89		463,2	2,74 [Procedimiento D]
90		491,2	2,89 [Procedimiento D]
91		519,2	2,83 [Procedimiento D]
92		477,2	2,8 [Procedimiento D]
93		477,2	2,81 [Procedimiento D]
94		506,2	2,5 [Procedimiento D]
95		518,2	2,48 [Procedimiento D]

(continuación)

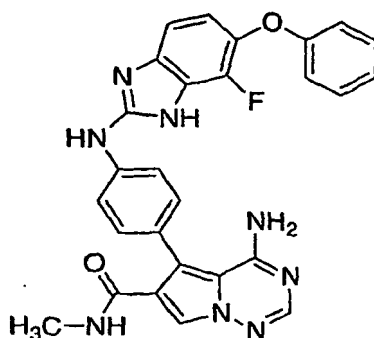
Ej.	Grupo R	CL-EM m/z (MH+]	CL-EM TR (min) [procedimiento]
96		475,2	2,76 [Procedimiento D]
97		491,2	2,89 [Procedimiento D]
98		504,2	2,49 [Procedimiento D]
99		504,2	2,55 [Procedimiento D]
100		533,2	2,75 [Procedimiento D]

Ejemplo 101: ácido 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



- 5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 71 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-[4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (Intermedio G) por 4-amino-5-[4-[(5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (Intermedio F). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1 H), 7,95-8,06 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,28-7,40 (m, 4 H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,02 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,82 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1 H), 5,02-5,19 (s a, 1 H); ES-EM m/z 496,3 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,94 min.
- 10

Ejemplo 102: Preparación de 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

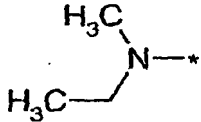
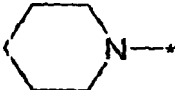

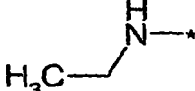
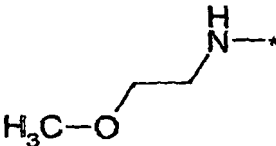
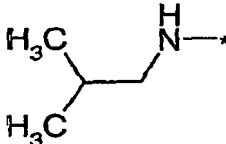
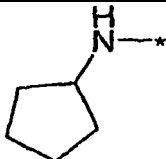
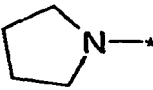
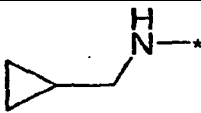


- 5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 72 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo ácido 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (Ejemplo 101) por ácido 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (Ejemplo 71). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,73-7,95 (m, 4 H), 7,27-7,39 (m, 4 H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1 H), 6,83-6,93 (m, 3 H), 5,11-5,28 (s a, 1 H), 2,63 (d, $J = 4,5$ Hz, 3 H); ES-EM m/z 509,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,55 min.
- 10 Usando el procedimiento descrito anteriormente para Ejemplo 102 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los Ejemplos 103-114 en la tabla dada más adelante.

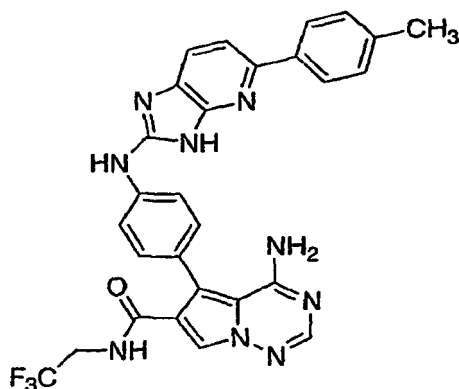
Tabla 6:

Ej.	Grupo R	CL-EM m/z (MH) $^+$	CL-EM TR (min) [procedimiento]
103		537,3	2,62 [Procedimiento A]
104		537,3	2,60 [Procedimiento A]
105		535,1	2,67 [Procedimiento B]

(continuación)

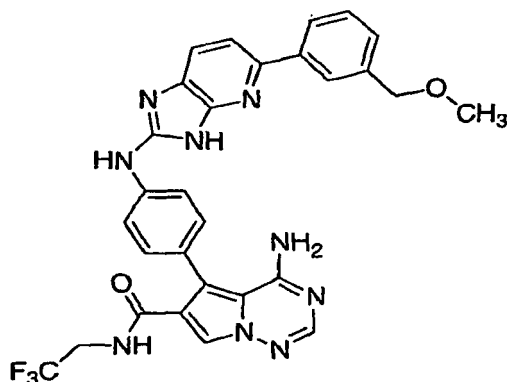
Ej.	Grupo R	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM TR (min) [procedimiento]
106		537,2	2,66 [Procedimiento B]
107		563,3	2,79 [Procedimiento B]
108		565,3	2,60 [Procedimiento B]
109		523,3	2,51 [Procedimiento A]
110		553,1	2,96 [Procedimiento A]
111		551,3	2,73 [Procedimiento A]
112		563,3	2,76 [Procedimiento A]
113		549,2	2,93 [Procedimiento A]
114		549,2	2,82 [Procedimiento B]

Ejemplo 115: Preparación de 4-amino-5-(4-{[5-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



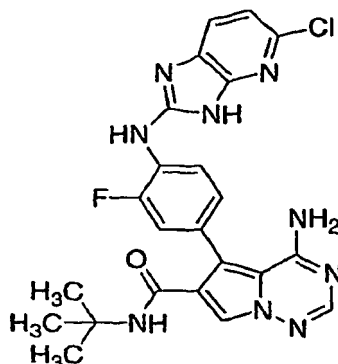
5 A una mezcla de 4-amino-5-[4-[(5-(4-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol), ácido p-tolilbórico (27 mg, 0,2 mmol), carbonato de potasio (82 mg, 0,6 mmol), en DMF se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocina-paladio (II) (7,3 mg, 0,01 mmol). La mezcla se desgasificó después usando nitrógeno durante 10 minutos y después se calentó (150 °C) en un microondas durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un metanol/diclorometano al 1 al 8 % como el eluyente proporcionando el producto deseado (5,9 mg, al 11 %). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1 H), 7,81-7,87 (m, 4 H), 7,73-7,79 (m, 2 H), 7,63-7,69 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 2 H), 3,92-3,99 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H); ES-EM m/z 558,3 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 2,64 min.

Ejemplo 116: Preparación de 4-amino-5-[4-[(5-[3-(metoximetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



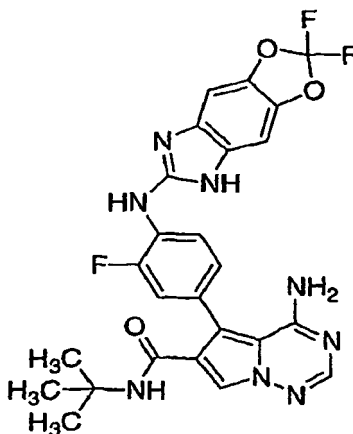
15 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 115 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo ácido 3-metoxifenilbórico por ácido p-tolilbórico. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,89-7,95 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73-7,79 (m, 2 H), 7,41-7,48 (m, 2 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,92-3,99 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H); ES-EM m/z 588,0 (MH)⁺; HPLC TR (Procedimiento A) 2,40 min.

20 **Ejemplo 117: Preparación de 4-amino-N-(terc-butil)-5-[4-[(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-3-fluorofenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



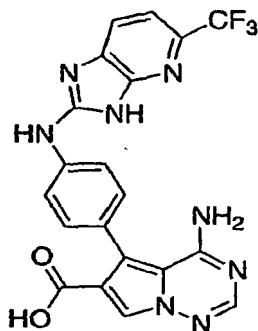
A una solución de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-N-terc-butilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (100,0 mg, 0,29 mmol) en DMF (3,4 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (54,7 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Se añadió 2,3-diamino-5-cloropiridina (44,0 mg, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche. Finalmente, se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (184,3 mg, 1,46 mmol) y la solución se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de HPLC usando un gradiente de acetonitrilo al 20-70 % en agua proporcionando el producto deseado (29,9 mg, al 21 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,78 (s a, 1 H), 7,35 (dd, $J = 12,3, 1,9$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,6, 1$ H), 1,22 (s, 9 H); ES-EM m/z 494,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,55 min.

- 10 **Ejemplo 118: Preparación de 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



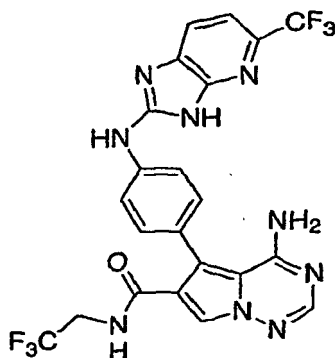
- 15 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 117 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,3-diamino-5-cloropiridina por 5,6-diamino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1 H), 9,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 8,68 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,8$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 1,20 (s, 9 H); ES-EM m/z 539,1 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento B) 2,73 min.

- Ejemplo 119: ácido 4-amino-5-(4-{[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico**



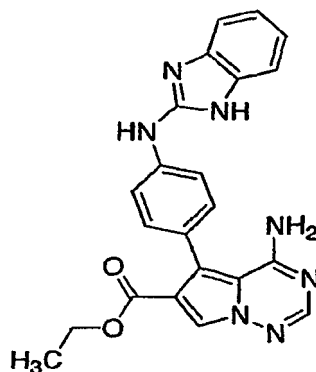
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 71 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-(4-[[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato (Intermedio H) por 4-amino-5-(4-[[5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (Intermedio F). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 2 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 2 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,34-7,41 (m, 2 H); ES-EM m/z 455,2 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,40 min.

Ejemplo 120: Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



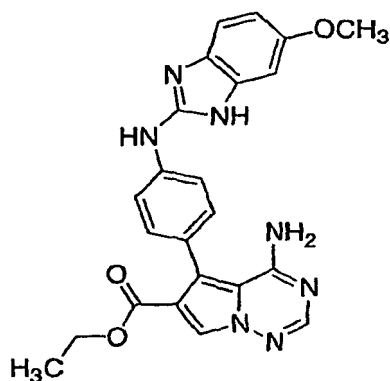
10 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 72 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo ácido 4-amino-5-(4-[[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (Ejemplo 119) por ácido 4-amino-5-(4-[[5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (Ejemplo 71). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77-7,85 (m, 2 H), 7,55-7,69 (m, 2 H), 7,42-7,49 (m, 3 H), 7,22-7,31 (m, 1 H), 3,92-3,99 (m, 2 H); ES-EM m/z 536,2 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,73 min.

Ejemplo 121: Preparación de 4-amino-5-[4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



20 Una solución de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,17 mmol) y 2-clorobencimidazol (30,2 mg, 0,17 mmol) en n-butanol (5 ml) y DMF (1 ml) se calentó (90 °C) durante toda una noche en presencia de una cantidad traza de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. Después de enfriar, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC proporcionando el producto deseado (14,2 mg, al 19 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79-7,85 (m, 2 H), 7,24-7,34 (m, 4 H), 6,89-6,99 (m, 2 H), 5,14 (s a, 1 H), 4,06 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); ES-EM m/z 414,3 (MH) $^+$; HPLC TR (Procedimiento A) 2,57 min.

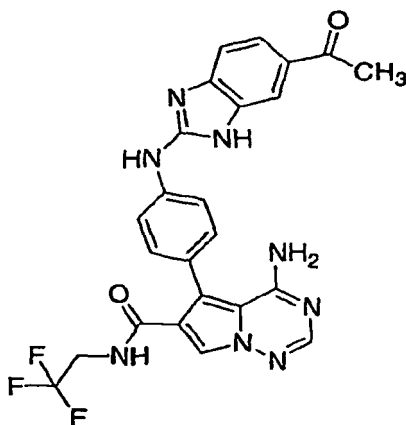
Ejemplo 122: Preparación de 4-amino-5-[4-[[6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 121 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-cloro-4-metoxibencimidazol por 2-clorobencimidazol. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,16 (d a 1 H), 6,87 (s a, 1 H), 6,54-6,60 (m, 1 H), 5,16 (s a, 1 H), 4,06 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); ES-EM m/z 444,3 (MH) $^+$; HPLC TA (Procedimiento A) 2,63 min.

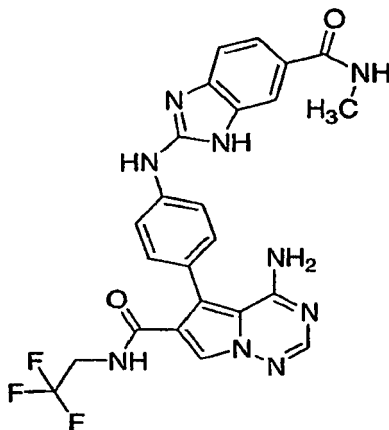
Ejemplos adicionales, que se pueden preparar usando los procedimientos descritos anteriormente son como sigue:

Ejemplo 123: Preparación de 5-{4-[(6-acetil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



10 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(3,4-diaminofenil)etanona por 1,2-fenilendiamina.

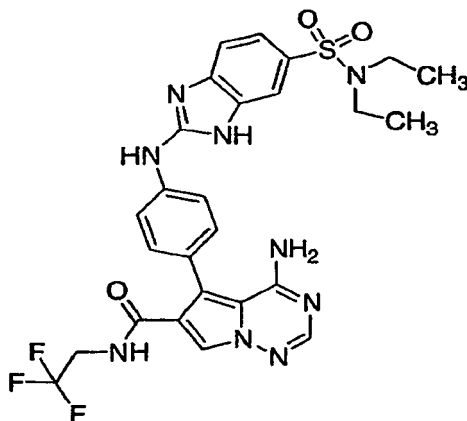
Ejemplo 124: preparación de 4-amino-5-[4-({6-[(metilamino)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,7-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



15

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-diamino-N-metilbenzamida por 1,2-fenilendiamina.

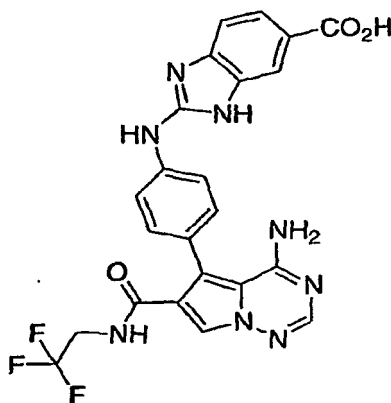
Ejemplo 125: Preparación de 4-amino-5-[4-{{6-[(dietilamino)sulfonyl]-1H-bencimidazol-2-il]amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



5

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-diamino-N,N-diethylbenzamide por 1,2-phenylenediamine.

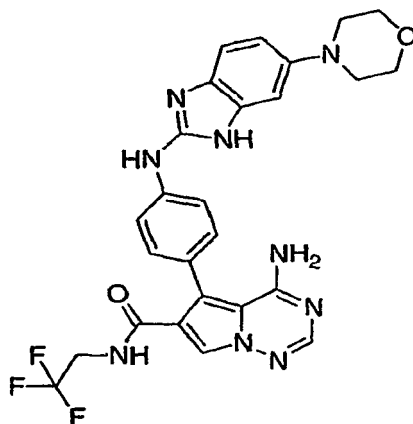
Ejemplo 126: Preparación de ácido 2-[[4-(4-amino-6-{{(2,2,2-trifluoroethyl)amino}carbonyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl]amino]-1H-benzimidazol-6-carboxylic acid



10

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo ácido 3,4-diaminobenzoico por 1,2-fenilendiamina.

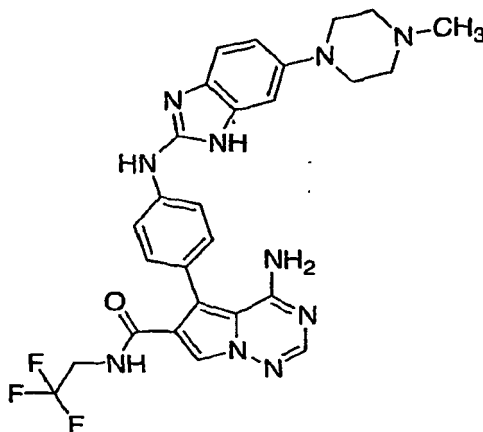
Ejemplo 127: Preparación de 4-amino-5-[4-{{6-(4-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-il)amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



15

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-morfolin-4-ilbenceno-1,2-diamina por 1,2-fenilendiamina.

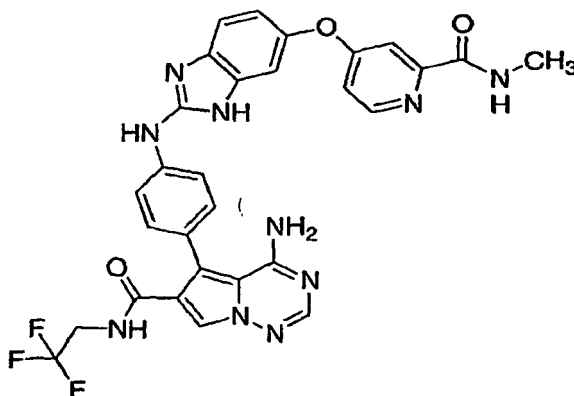
Ejemplo 128: Preparación de 4-amino-5-(4-([6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]amino)fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



5

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina por 1,2-fenilendiamina.

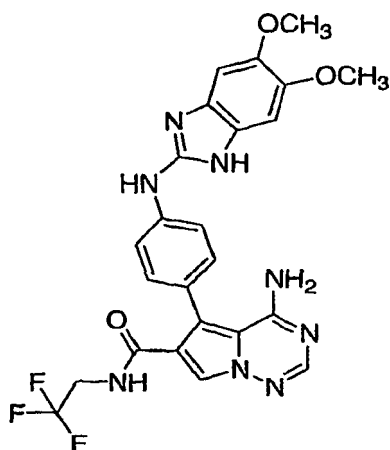
Ejemplo 129: Preparación de 4-amino-5-(4-([2-((metilamino)carbonil)piridin-4-il]oxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino)fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



10

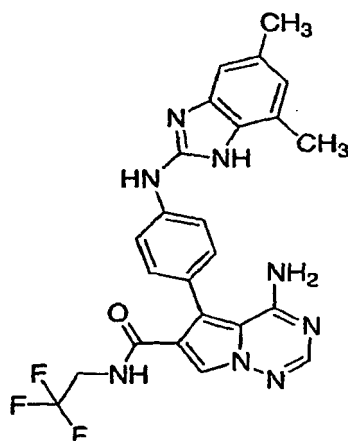
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(3,4-diaminofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida por 1,2-fenilendiamina.

Ejemplo 130: Preparación de 4-amino-5-(4-([5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il]amino)fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



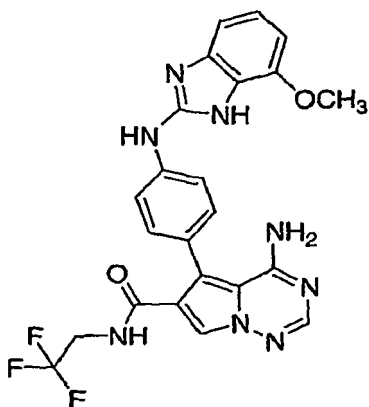
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4,5-dimetoxibenceno-1,2-diamina por 1,2-fenilendiamina.

5 **Ejemplo 131: Preparación de 4-amino-5-{4-[(5,7-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



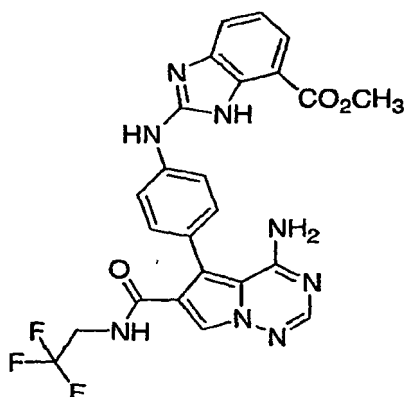
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,5-dimetilbenceno-1,2-diamina por 1,2-fenilendiamina.

10 **Ejemplo 132: Preparación de 4-amino-5-{4-[(7-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida**



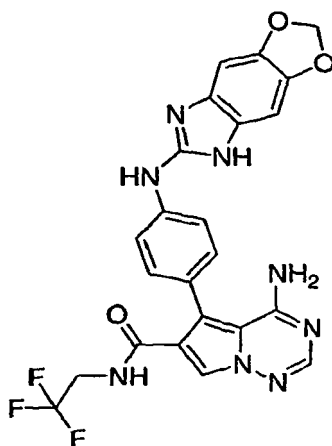
El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3- metoxi-1,2-fenilendiamina por 1,2-fenilendiamina.

Ejemplo 133: Preparación de 2-[4-(4-amino-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]amino)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo



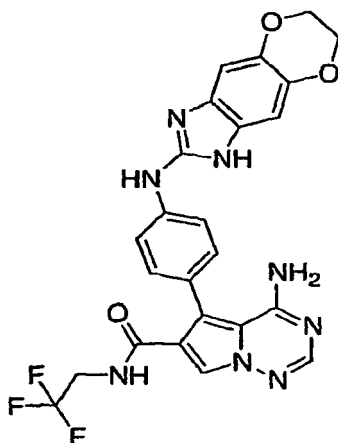
5 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,3-diaminobenzoato de metilo por 1,2-fenilendiamina.

Ejemplo 134: Preparación de 4-amino-5-[4-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



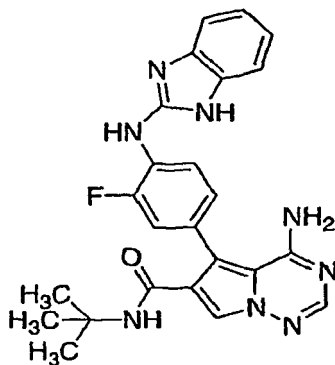
10 El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,3-benzodioxol-5,6-diamina por 1,2-fenilendiamina.

Ejemplo 135: Preparación de 4-amino-5-[4-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]bencimidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6,7-diamina por 1,2-fenilendiamina.

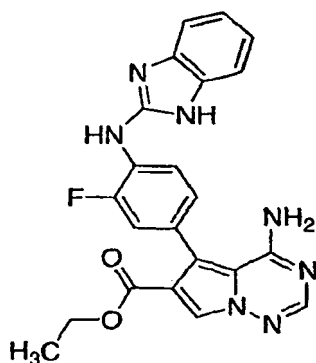
Ejemplo 136: Preparación de 4-amino-5-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-3-fluorofenil]-N-(terc-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



5

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo Intermedio I por Intermedio C.

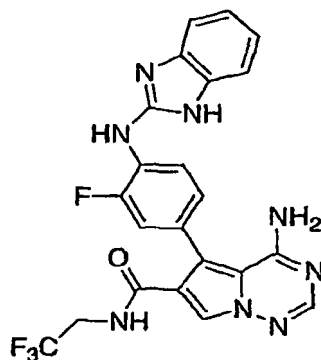
Ejemplo 137: Preparación de 4-amino-5-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-3-fluorofenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



10

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo Intermedio D por Intermedio C.

Ejemplo 138: Preparación de 4-amino-5-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-3-fluorofenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



15

El procedimiento usado para la preparación de Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título sustituyendo Intermedio E por Intermedio C.

A. Actividad fisiológica

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en los ensayos bioquímicos de Aurora 1 y 2 y de autofosforilación de Aurora 1 descritos anteriormente. Se ha establecido la unión entre inhibición de actividad de cinasa Aurora y actividad en modelos de xenotransplante de tumores humanos en ratones (Harrington y cols. *Nature Medicine* 2004, 10 (3), 262). Además, se ha establecido bien en la técnica que esa actividad en los modelos de xenotransplante humano está asociada con actividad antitumoral en el ámbito clínico. Por ejemplo, la utilidad terapéutica del taxol (Silvestrini y cols. *Stem Cells* 1993, 11 (6), 528-35), de taxotere (Bissery y cols. *Anti Cancer Drugs* 1995, 6(3), 339) y de los inhibidores de topoisomerasa (Edelman y cols. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996, 37 (5), 385-93) se demostró con el uso de modelos de xenotransplantes tumorales *in vivo*.

El efecto *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención puede demostrarse en los ensayos siguientes:

Usando un formato de Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA), el ensayo bioquímico de Cinasa Aurora 1 murina (mAur1) y Cinasa Aurora Murina 2 (mAur2) mide la capacidad de mAur2 fosforilando el sustrato, Péptido 830 biotinilado (DRT, Protein Sciences). Una vez radiomarcado por la enzima, el sustrato biotinilado se captura en perlas revestidas de estreptavidina y se mide la radiactividad, en proximidad de las perlas de SPA. Para la generación de curvas de Cl_{50} , la reacción se llevó a cabo en isoplacas de 96 pocillos (Wallac 1450-514) en las siguientes condiciones: una solución de reserva 10 mM de compuesto (en dimetilsulfóxido al 100 %; DMSO) se diluyó 10 veces en DMSO al 100 %. Los compuestos se diluyeron de forma seriada, 1:5 para una curva de dosis de ocho puntos, en DMSO al 100 %. Se añadió un volumen de 1 μ l del compuesto diluido al tampón de reacción que consistió en HEPES 25 mM pH 7,5, $MnCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, DTT 1mM, Tween 20 al 0,01 %. Se añadió después una mezcla con una concentración final por pocillo de ATP frío 1 μ M, ^{33}P -ATP 0,1 μ Ci (Amersham AH9968) y Péptido 830 biotinilado 1 μ M. La reacción se inició con la adición bien de mAur1 marcada con GST recombinante (aminoácidos 67-345) que se coexpresa con INCENP humana (aminoácidos 704-919) (DRT, Protein Sciences) a una concentración final de 12 nM o bien de mAur2 marcada con His de forma N-terminal (aminoácidos 98-395; DRT, Protein Sciences) a una concentración final de 20 nM. El volumen de reacción final en cada pocillo fue 100 μ l y la concentración de compuesto final varió desde 10 μ M -128 pM en DMSO al 1 %. La mezcla de reacción se dejó incubar durante 1-2 horas con agitación suave a 25 °C. Terminando la reacción, se añadieron después perlas de SPA revestidas de estreptavidina (Amersham RPNQ0007; 50 μ l de 0,5 mg de perlas disueltas en EDTA 165 mM) a cada pocillo y la incubación continuó durante 15 minutos adicionales a 25 °C. La placa se centrifugó después durante diez minutos a 2000 rpm. La fosforilación del sustrato peptídico se midió usando un contador de centelleo Wallac 1450 Microbeta Plus. Usando estos procedimientos, los compuestos de Ejemplos 1, 6, 8, 9, 14, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 45, 48, 39, 40, 42, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 80, 81, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 101, 102, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 119 y 120 demuestran Cl_{50} de menos de 0,1 μ M tanto en ensayos bioquímicos murinos de Aurora 1 como en ensayos bioquímicos murinos de Aurora 2.

Para determinar la capacidad de los compuestos inhibiendo actividad de Cinasa Aurora 1 en células, se desarrolló un ELISA de captura que mide autofosforilación de Cinasa Aurora 1 en células de carcinoma de colon HT29 (Yasui Y y cols. 2004). Brevemente, se sembraron 15.000 células/pocillo en placas revestidas con colágeno de 96 pocillos en RPMI + FBS al 10 % y se incubaron a 37 °C en CO_2 al 5 % durante toda una noche. El día siguiente, las células se trataron con compuestos de nacadazol 166 nM durante 24 horas a 37 °C. Las células sincronizadas se trataron adicionalmente con compuestos durante 2 horas. Se prepararon diluciones de compuestos desde reservas de DMSO 0,1 mM tales que se añadieron 1,1 μ l de cada dilución obteniéndose una concentración final que varía desde 10 μ M hasta 13 nM en terceras etapas logarítmicas. Tras el tratamiento con compuestos, las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 2 minutos y se lavaron dos veces con 100 μ l de TBS estéril frío. Las células se lisaron después (100 μ l de NaCl 150 mM, Tris 20 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Tritón-x-100 al 1 % más inhibidores de proteasas y fosfatasas) agitando a 4 °C durante 1 hora. Los lisados celulares se transformaron en placas pre-revestidas con anti-fosfo mAur1 (Rockland, 600-401-677) y se bloquearon con bloqueante A al 5 % en TBS de Meso Scale Discovery. Después de incubar durante 1 hora a TR, las placas se lavaron con 300 l de TBST por un total de tres veces. El sobrenadante se retiró y reemplazó con 50 ml de anticuerpo primario diluido (Cinasa anti-Aurora 1, Pharmingen, 611083) a 1:1000 en bloqueante A al 2 % en TBS y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tampón de anticuerpos se retiró de cada pocillo y se lavó tres veces con 300 μ l de TBS-T frío (Tris 50 μ M pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM, Tween 0,05 %). El tampón de lavado se reemplazó con 50 μ l de anticuerpos secundarios (Sulfa TAG antirratón, Meso Scale Discovery) a 1:1000 en bloqueador al 2 % y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la lectura final con el Sector 6000, se añadieron 150 μ l de tampón de lectura T y las placas se leyeron inmediatamente. Usando este procedimiento, los compuestos de Ejemplos 10, 17, 20, 31, 32, 35, 47, 72 y 102 muestran una Cl_{50} menor de 1 μ M.

B. Ejemplos operativos referidos a composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas como sigue.

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 de magnesio. Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 5 La mezcla del componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución del 5 % (m/m) de la PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclaron con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa de comprimidos habitual (formato de comprimidos, véase anteriormente).

La fuerza de moldeo aplicada es típicamente 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición:

- 10 1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

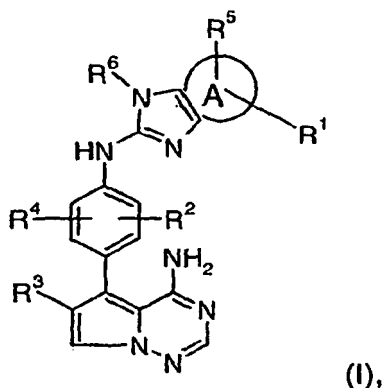
Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención se proporciona por 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 15 El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La agitación se continúa durante aproximadamente 6 horas hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

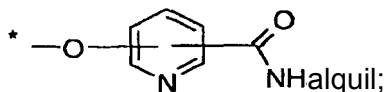


5 en la que

el anillo A denota un anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalquilo de 5 a 7 miembros en el que los anillos heteroarilo o heterocíclicos incluyen 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

10 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, trifluorometoxi, feniloxi, halofeniloxi, metilfeniloxi, alcoxifenilo, alquilfenilo, alcoxialquilfenilo, halotiofenilo, alquilcarbonilo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, benzoilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfonilo, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, bencilamino, alcoxialquilamino y heterocíclico, o

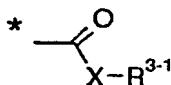
R^1 es un grupo



15 o R^1 y R^5 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo;

R^2 es hidrógeno, halo o metilo;

R^3 es



20 en la que R^{3-1} es hidrógeno, alquilo, trifluoroetilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocícliclalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxicicloalquilo y X es -O-, -NH- o -N(alquil)-, o en la que X y R^{3-1} se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, carboxamida, alcoxialquilo, o dialquilamina;

R^4 es hidrógeno o halo;

R^5 es hidrógeno, halo, o alquilo; y

R^6 es hidrógeno o alquilo;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es -O-.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -NH-.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{3-1} es trifluoroetilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X y R^{3-1} se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico

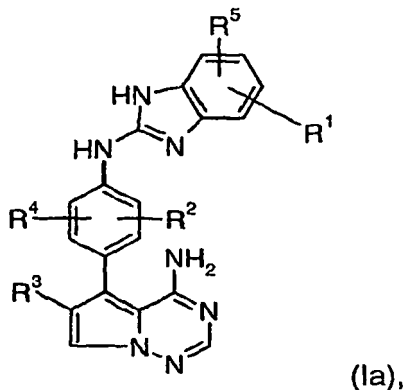
opcionalmente sustituido con alquilo, carboxamida, alcoxilquilo, o dialquilamina.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno y R⁴ es halógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R⁴ es flúor.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es hidrógeno.

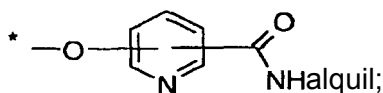
5 9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (1a):



en la que

10 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, alquilcarbonilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfonilo y heterociclilo,

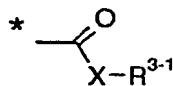
o R¹ es un grupo



o R¹ y R⁵ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo;

15 R² es hidrógeno, halo o metilo;

R³ es



en la que R³⁻¹ es alquilo o trifluoroetilo y X es O o -NH-;

R⁴ es hidrógeno o halo;

20 R⁵ es hidrógeno, halo, alquilo o alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto que tiene la fórmula:

4-amino-5-[4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

25 4-amino-5-[4-[(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-5-[4-[(7-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

- 4-amino-5-{4-[(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[[6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-{4-[(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-{4-[(6-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{4-[(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6,7-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 4-amino-5-[4-(1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 4-amino-5-(4-[[6-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-pirrolidin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-(9H-purin-8-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 4-amino-5-{4-[(7-metil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 40 4-amino-5-{4-[(6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 4-amino-5-{4-[(6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-

- carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-5-{4-[[6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[[6-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[[7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-{4-[[5-etoxi-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[[1-metil-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[[7-fluoro-6-pirrolidin-1-il-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{4-[[5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(2-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(3-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 trifluoroacetato de 4-amino-5-(4-[[7-fluoro-6-(isopropilamino)-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[[6-acetil-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]amino]fenil}-4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[[6-metil-9H-purin-8-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 4-amino-5-{4-[[5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[5-(ciclobutilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 40 4-amino-5-(4-[[5-(ciclohexilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-[[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-({5-[(3-fluorofenil)tio]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 4-amino-5-[4-({5-[(ciclohexilmetil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

- 4-amino-5-(4-{{5-(isobutilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[4-{{5-[(2-metoxietil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-5-(4-{{5-(terc-butilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-{{5-(propilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 4-amino-5-[4-{{5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-{{5-(ciclopropilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-(4-{{5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{4-[(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(5-pirrolidin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[3-fluoro-4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 4-amino-5-{4-[(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-[3-fluoro-4-(1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-fluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 35 4-amino-5-[3-fluoro-4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilamino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(7-metil-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- ácido 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico;
- 40 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 45 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

- 4-amino-N-ciclobutil-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-N-ciclohexil-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(3-metilbutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5 4-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 1-[(4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)carbonil]piperidina-4-carboxamida;
- 10 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(3-morfolin-4-ilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-[2-(dimetilamino)etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 15 4-amino-N-ciclopentil-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-etoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-idroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 20 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etil-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etil-N-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 25 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-isopropil-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-4-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 30 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 35 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-etil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 4-[(4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)carbonil]piperazin-2-ona;
- 40 4-amino-5-{4-[(5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metil-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- ácido 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-

carboxamida;

4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-4-carboxamida;

5 4-amino-N-etil-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(piperidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

4-amino-N-etil-5-{4-[(5-pirrolidin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

10 4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-N-isobutilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

15 4-amino-N-ciclopentil-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

4-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-{4-[(7-fluoro-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

20 4-amino-5-(4-{[5-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-5-[4-({[5-(3-(metoximetil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino}fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

25 4-amino-N-(terc-butil)-5-{4-[(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]bencimidazol-6-il)amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

ácido 4-amino-5-(4-[[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico;

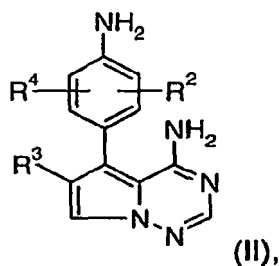
30 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[[5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

4-amino-5-[4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo;

4-amino-5-{4-[(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

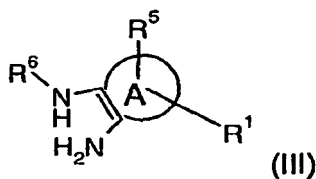
11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende

35 [A] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



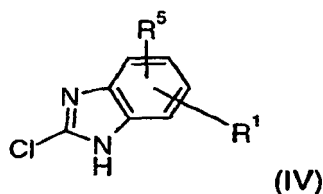
en la que R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto diamino de fórmula (III)



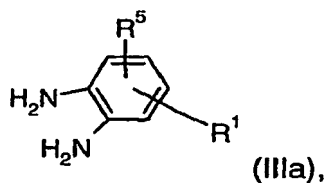
en la que A, R¹, R⁵ y R⁶ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de una fuente de carbono, seguido por ciclación con un agente acoplante; o

- 5 [B] acoplar un compuesto de fórmula (II), en la que R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con un 2-clorobencimidazol de fórmula (IV),



en la que R¹ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (III), tiene la fórmula (IIIa)



- 10 en la que R¹ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en la reivindicación 1.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende adicionalmente al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 15. Un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende combinar al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y llevar la combinación resultante a una forma adecuada para dicha composición farmacéutica.

16. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una enfermedad.

- 20 17. El uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad es cáncer..

18. El uso de la reivindicación 17, en el que el cáncer es un cáncer de la mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y cuello, del tiroides, del paratiroides, o es una metástasis distante de un tumor sólido.

- 25 19. Una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 14 e instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección en un mamífero.