

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 016**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2006 E 06838778 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1957077**

54 Título: **Derivados de 4-amino-pirrolotriazina sustituidos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con angiogénesis**

30 Prioridad:

02.12.2005 US 742151 P

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

07.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIXON, JULIE;
MAGNUSON, STEVEN;
PHILLIPS, BARTON;
WANG, YAMIN;
LI, TINDY;
PARCELLA, KYLE;
NEWCAM, JASON;
KLUENDER, HAROLD;
HONG, ZHENQIU;
CHANDLER, BRENT;
ZHANG, ZHONGHUA;
ALLEGUE, KRISTEN y
LIU, ZHENG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 459 016 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 4-amino-pirrolotriazina sustituidos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con angiogénesis

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a compuestos de pirrolotriazina novedosos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de aquellos compuestos o composiciones para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y/o de angiogénesis, como único agente o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes de la invención

- 10 El cáncer es una enfermedad que resulta de un crecimiento anómalo de tejido. Ciertos cánceres tienen el potencial de invadir tejidos locales y también metastatizar órganos distantes. Esta enfermedad puede desarrollarse en una amplia variedad de diferentes órganos, tejidos y tipos de células. Por tanto, el término "cáncer" se refiere a una colección de más de mil enfermedades diferentes.

- 15 Más de 4,4 millones de personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con cáncer de mama, colon, ovario, pulmón o próstata en 2002 y más de 2,5 millones de personas murieron de estas enfermedades devastadoras (Globocan 2002 Report). Solo en los Estados Unidos se predijeron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500 000 muertes por cáncer en 2005. Se esperaba que la mayoría de estos nuevos casos fueran cánceres de colon (-100 000), pulmón (-170 000) y mama (-210 000) y próstata (-230 000). Se predice que tanto la incidencia como la prevalencia del cáncer aumentará aproximadamente un 15 % durante los próximos diez años, lo que refleja una tasa de crecimiento promedio de 1,4 % (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005).

- 20 Los tratamientos contra el cáncer son de dos tipos principales, o bien curativos o bien paliativos. Las principales terapias curativas para el cáncer son la cirugía y la radiación. Estas opciones son generalmente satisfactorias solo si el cáncer se encuentra en una fase localizada temprana (Gibbs JB, 2000). Una vez que la enfermedad ha progresado a cáncer avanzado localmente o cáncer metastásico, estas terapias son menos eficaces y el objetivo de la terapia va dirigido a la paliación de los síntomas y al mantenimiento de una buena calidad de vida. Los protocolos de tratamiento más prevalentes en cualquier modo de tratamiento implican una combinación de cirugía, terapia de radiación y/o quimioterapia.

- 25 Los fármacos citotóxicos (también conocidos como agentes citorreductores) se usan en el tratamiento del cáncer, o bien como tratamiento curativo o bien con el objetivo de prolongar la vida o paliar los síntomas. Los citotóxicos pueden combinarse con radioterapia y/o cirugía, como tratamiento neoadyuvante (quimioterapia inicial dirigida a reducir el tumor, haciendo más eficaz con ello la terapia local como puede ser la cirugía y la radiación) o como quimioterapia adyuvante (usada junto con o después de la cirugía y/o terapia localizada). Las combinaciones de diferentes fármacos son con frecuencia más eficaces que los fármacos individuales: pueden proporcionar una ventaja en ciertos tumores de respuesta mejorada, desarrollo reducido de resistencia a fármacos y/o supervivencia aumentada. Por estos motivos es muy común el uso de regímenes citotóxicos combinados en el tratamiento de muchos cánceres.

- 30 Los agentes citotóxicos en uso actualmente emplean diferentes mecanismos para bloquear la proliferación e inducir la muerte celular. Estos generalmente pueden clasificarse en los siguientes grupos basándose en su mecanismo de acción: los moduladores de microtúbulos que interfieren con la polimerización o despolimerización de los microtúbulos (por ejemplo docetaxel, paclitaxel, vinblastina, vinorelbina); antimetabolitos que incluyen análogos de nucleósidos y otros inhibidores de las rutas metabólicas celulares clave (por ejemplo capecitabina, gemcitabina, metotrexato); agentes que interactúan directamente con el ADN (por ejemplo carboplatino, ciclofosfamida); intercaladores de ADN antraciclina que interfieren con la ADN polimerasa y topoisomerasa II (por ejemplo doxorubicina, epirubicina); y los inhibidores de no antraciclina de la actividad enzimática de topoisomerasa II y I (por ejemplo topotecan, irinotecan y etopósido). Aunque diferentes fármacos citotóxicos actúan por distintos mecanismos de acción, cada uno generalmente conduce a por lo menos una reducción transitoria de los tumores.

- 35 Los agentes citotóxicos siguen representando un componente importante en el arsenal de armas de los oncólogos para su uso en la lucha contra el cáncer. La mayoría de los fármacos que actualmente se someten a estudios clínicos de fase II tardía y fase III se centran en los mecanismos de acción conocidos (agentes de unión a tubulina, antimetabolitos, procesamiento del ADN) y en mejoras en incrementos de clases de fármacos conocidos (por ejemplo los taxanos o las camptotecinas). Recientemente ha surgido un pequeño número de fármacos citotóxicos basados en mecanismos novedosos. Los modos de acción de estos citotóxicos incluyen la inhibición de las enzimas implicadas en la modificación del ADN [por ejemplo histona desacetilasa (HDAC)], la inhibición de las proteínas implicadas en el movimiento de los microtúbulos y la progresión del ciclo celular (por ejemplo cinesinas, aurora cinasa), e inductores novedosos de la ruta apoptótica (por ejemplo inhibidores de bcl-2).

- 55 El vínculo entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en entornos clínicos ha sido bien establecido en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini y col., *Stem Cells* 1993, 11 (6), 528- 35), taxotere (Bissery y col., *Anti Cancer Drugs* 1995, 6 (3), 339), e inhibidores de la

topoisomerasa (Edelman y col., *Cancer Chemother.*

Las células protegen su ADN adoptando un complejo de orden superior denominado cromatina. La condensación de cromatina es evidente durante la mitosis y muerte celular inducida por apoptosis mientras que la descondensación de cromatina es necesaria para la replicación, reparación, recombinación y transcripción. Las histonas están entre algunas de las proteínas de unión al ADN que están implicadas en la regulación de la condensación del ADN; y modificaciones postraduccionales de las colas de histona sirven para una función crítica en la condensación/descondensación dinámica que ocurre durante el ciclo celular. La fosforilación de las colas de histona H3 está implicada en la transcripción y división celular (Prigent y col., *J. Cell. Science* 2003, 116, 3677). Se ha documentado que un número de proteínas cinasas fosforila la histona H3 y estas cinasas funcionan como cinasas mitóticas y transducción de señal.

Aunque los agentes citotóxicos permanecen al frente de los enfoques para tratar pacientes con tumores sólidos avanzados, su eficacia limitada e índices terapéuticos estrechos dan como resultado efectos secundarios significativos. Más aún, la investigación básica en cáncer ha dado origen a la investigación de tratamientos menos tóxicos basados en mecanismos específicos centrales para la progresión del tumor. Tales estudios pueden conducir a una terapia eficaz con mejora de la calidad de vida para los pacientes con cáncer. Así pues, ha surgido una nueva clase de agentes terapéuticos a los que se hace referencia como citostáticos. Los citostáticos dirigen su acción sobre la estabilización del tumor y generalmente se asocian con un perfil de efectos secundarios más limitado y menos agravante. Su desarrollo ha resultado de la identificación de cambios genéticos específicos implicados en la progresión del cáncer y una compresión de las proteínas activadas en cáncer como puede ser tirosina cinasas y serina/treonina cinasas.

Además de dirigir la inhibición de las dianas de células tumorales, los fármacos citostáticos se están desarrollando para bloquear el proceso de la angiogénesis tumoral. Este proceso suministra al tumor vasos sanguíneos existentes y nuevos para soportar el alimento continuado y por tanto ayudan a favorecer el crecimiento tumoral. Los receptores clave de tirosina cinasa que incluyen el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2), el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1) y Tie2 han demostrado regular la angiogénesis y han surgido como dianas altamente atractivas de los fármacos.

Para soportar el crecimiento tumoral progresivo más allá del tamaño de 1-2 mm³, se sabe que las células tumorales requieren un estroma funcional, una estructura de soporte consistente en fibroblasto, células de músculo liso, células endoteliales, proteínas de la matriz extracelular y factores solubles (Folkman, *J. Semin Oncol.* 2002, 29 (6) supl. 16), 15-8). Los tumores inducen la formación de tejidos estromales mediante la secreción de factores de crecimiento solubles tal como PDGF y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el cual a su vez estimula la secreción de factores complementarios mediante células huésped como factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos factores estimuladores inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, o angiogénesis, la cual lleva oxígeno y nutrientes al tumor y le permite crecer y proporciona una ruta para la metástasis. Se considera que algunas terapias dirigidas a inhibir la formación de estroma inhibirán el crecimiento de tumores epiteliales a partir de una amplia variedad de tipos histológicos. (George, D. *Semin Oncol.*, 2001, 28 (5 supl. 17), 27-33; Shaheen, R. M. y col., *Cancer Res.*, 2001, 61 (4), 14648; Shaheen, R. M. y col., *Cancer Res.*, 1999, 59 (21), 5421-6). No obstante, debido a la naturaleza compleja y los múltiples factores de crecimiento involucrados en el proceso de la angiogénesis y el progreso tumoral, un agente que se dirija a una sola ruta puede tener eficacia limitada. Se desea proporcionar tratamiento contra diversas rutas de señalización clave usadas por los tumores para inducir la angiogénesis en el estroma huésped. Estos incluyen PDGF, un estimulador potente de la formación de estroma (Ostman, A. y C. H. Heldin, *Adv. Cancer Res.*, 2001, 80, 1-38), FGF, un quimioatrayente y mitógeno para fibroblastos y células endoteliales, y VEGF, un potente regulador de la vascularización. Un regulador muy importante de la angiogénesis y vasculogénesis en el desarrollo embrionario y algunas enfermedades angiogénico-dependientes es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; también denominado factor de permeabilidad vascular, VPF). El VEGF representa una familia de isoformas de mitógenos existentes en formas homodiméricas debido al corte y empalme alternativo del ARN. Se ha documentado que las isoformas de VEGF son altamente específicas para células endoteliales vasculares (para revisiones, véase: Farrara y col., *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld y col., *FASEB J* 1999, 13, 9). Se ha documentado que la expresión del VEGF es inducida por hipoxia (Shweiki y col., *Nature*, 1992, 359, 843), así como por varias citocinas y factores de crecimiento, como puede ser interleucina-1, interleucina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante. Hasta la fecha, se ha informado que el VEGF y los miembros de la familia VEGF se unen a una o más de las tres tirosinas cinasas del receptor transmembrana (Mustonen y col., *J. Cell. Biol.* 1995, 129, 895), el receptor -1 de VEGF (también conocido como flt-1 (tirosina cinasa -1 tipo fms)), VEGFR-2 (también conocido como receptor con dominio cinasa-inserto (KDR); el análogo murino de KDR es conocido como cinasa-1 de hígado fetal (flk-1)), y VEGFR-3 (también conocido como flt-4). KDR y flt-1 han demostrado tener diferentes propiedades de transducción señales (Waltenberger y col., *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park y col., *Oncogene* 1995, 10, 135). Así pues, KDR experimenta una fuerte fosforilación de tirosina dependiente de ligando en células intactas, mientras que flt-1 presenta una respuesta débil. Así pues, la unión a KDR es considerada un requisito crucial para la inducción de todo el espectro de respuestas biológicas mediadas por VEGF.

In vivo, VEGF desempeña una función importante en la vasculogénesis, e induce la angiogénesis e impermeabilización de los vasos sanguíneos. La expresión des-regulada de VEGF contribuye al desarrollo de diversas enfermedades

que se caracterizan por angiogénesis anómala y/o procesos de hipermeabilidad. Se considera que la regulación de la cascada de transducción de señales mediada por VEGF mediante algunos agentes puede proporcionar un modo útil para el control de la angiogénesis anómala y/o procesos de hipermeabilidad.

5 Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) y sus receptores (VEGFR2, VEGFR3) no son solo reguladores clave de la angiogénesis tumoral, sino también linfangiogénesis. VEGF, VEGF-C y VEGF-D se expresan en la mayor parte de los tumores, principalmente durante periodos del crecimiento tumoral y, muchas veces en niveles considerablemente aumentados. La expresión de VEGF se estimula por hipoxia, citocinas, oncogenes tales como *ras* o por inactivación de los genes de supresión tumoral (McMahon, G. *Oncologist* 2000, 5 (supl. 1) 3-10; McDonald, N. Q.; Hendrickson, W. A. *Cell* 1993, 73, 421-424).

10 Las actividades biológicas de los VEGF se median a través de la unión a sus receptores. VEGFR3 (también denominado Flt-4) se expresa principalmente en endotelio linfático en tejidos adultos normales. La función de VEGFR3 es necesaria para la formación de nuevos vasos linfáticos, pero no para el mantenimiento de los linfáticos ya existentes. En tumores, el VEGFR3 también es regulado por incremento en el endotelio de los vasos sanguíneos. Recientemente, el VEGF-C y VEGF-D, ligandos para VEGFR3, han sido identificados como reguladores de la
15 linfangiogénesis en mamíferos. La linfangiogénesis inducida por factores linfangiogénicos asociados con tumor podría favorecer el crecimiento de nuevos vasos en el tumor, proporcionando el acceso de las células tumorales a la circulación sistémica. Las células que invaden los linfáticos podrían llegar al torrente sanguíneo a través del ducto torácico. Los estudios de expresión tumoral han permitido una comparación directa de la expresión de VEGF-C, VEGF-D y VEGFR3 con factores clínico-patológicos que se refieren directamente a la capacidad de los tumores
20 primarios para dispersarse (por ejemplo implicación de los ganglios linfáticos, invasión linfática, metástasis secundarias y supervivencia libre de enfermedad). En muchos casos, estos estudios demuestran una correlación estadística entre la expresión de los factores linfangiogénicos y la capacidad de un tumor sólido primario para metastatizar (Skobe, M. y col., *Nature Med.* 2001, 7 (2), 192-198; Stacker S. A. y col., *Nature Med.* 2001, 7 (2), 186-191; Marinén, T. y col., *Nature Med.* 2001, 7(2), 199-205/ Mandriota, S.J. y col., *EMBO J.* 2001, 20 (4), 672-82; Karpanen T. y col., *Cancer Res.* 2001, 61 (5), 1786-90; Kubo, H. y col., *Blood* 2000, 96 (2), 546-53).

Parece ser que la hipoxia es un estímulo importante para la producción de VEGF en células malignas. Se necesita la activación de p38 MAP cinasa para la inducción de VEGF mediante células tumorales en respuesta a hipoxia (Blaschke, F. y col., *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2002, 296, 890-896; Shemirani, B. y col., *Oral Oncology* 2002, 38, 251-257). Además de su implicación en la angiogénesis a través de la regulación de la secreción de
30 VEGF, la p38 MAP cinasa favorece la invasión de células malignas, y la migración de diferentes tipos de tumor a través de la regulación de la actividad colagenasa y la expresión del activador del plasminógeno de urocinasa (Laferriere, J. y col., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 33762-33772; Westermarck, J. y col., *Cancer Res.* 2000, 60, 7156-7162; Huang, S. y col., *J. Biol. Chem.* 275, 12266-12272; Simon, C. y col., *Exp. Cell Res.* 271, 344-355). Además, el VEGF activa la proteína cinasa de señal extracelular regulada (ERK) en células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) (Yu, Y. Sato, D. *J. Cell Physiol* 1999, 178, 235-246).

Se han determinado extensamente las características de la ruta de señalización de VEGF-VEGFR2 como un importante regulador de la angiogénesis. Ratones carentes de VEGFR2 (Flk-1) son casi completamente carentes de vasculatura y tienen muy pocas células endoteliales (Shalaby y col., *Nature*, 1995, 376, 62-66). El VEGF es un
40 mitógeno potente para células endoteliales, favorece el brote angiogénico y aumenta la permeabilidad vascular (revisado en Yancopoulos y col., *Nature* 2000, 407, 242). La administración de VEGFR2 soluble inhibe el crecimiento de amplia variedad de tumores (Shirakawa y col., *Int J Cancer*, 2002, 99, 244. Bruns y col., *Cancer*, 2000 89, 495, Millauer y col., *Nature* 1994, 367, 576). Del mismo modo, los anticuerpos neutralizantes para VEGF (Kim y col., 1993, 262, 841) o VEGFR2 (Prewett y col., *Cancer Res.* 1999, 59, 5209), así como VEGF anti-sentido (Saleh y col., *Cancer Res* 1996, 56, 393) suprimen el crecimiento tumoral *in vivo*. Más aún, los inhibidores
45 moléculas pequeñas de VEGFR2 han demostrado inhibir el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto preclínicos (revisado en Shepherd y Sridhar, *Lung Cancer*, 2003, 41, S63) y se están analizando en estudios clínicos. Un anticuerpo monoclonal para VEGF (Avastin™) fue aprobado recientemente para su uso en combinación con otros fármacos antineoplásicos para el tratamiento de cáncer avanzado de colon.

La ruta de transducción de señales de Ang-Tie2 también desempeña una función central en la formación vascular, particularmente con respecto a la remodelación y estabilización de los vasos. Los principales ligandos para Tie2,
50 angiopoyetina-1 y angiopoyetina-2 (Ang1 y Ang2), tienen diferentes actividades. Si bien Ang1 es un agonista de Tie2, que favorece la maduración y estabilidad de los vasos, Ang2 es agonista/antagonista parcial de Tie2 que tiene actividades diferentes que dependen del contexto del tejido y el factor de crecimiento (Yancopoulos y col., *Nature*, 2000, 407, 242). Cuando es baja la concentración local de VEGF, Ang2 favorece la regresión de los vasos, mientras que en áreas en las que las concentraciones de VEGF son altas, Ang2 induce la desestabilización y ramificación de los vasos (Holash y col., *Oncogene*, 1999, 18, 5356). Esta última situación es probablemente el caso durante la angiogénesis tumoral activa. Se ha demostrado que Ang1 regula la supervivencia de las células endoteliales (Kwak y col., *FEBS*, 1999, 448, 249, Bussolati y col., *FEBS*, 2003, 9, 1159) y la migración (Witzenbichler y col., *J. Biol. Chem.* 1998, 373, 18514). La función de la señalización Ang-Tie2 en angiogénesis tumoral es soportada por
60 numerosos estudios de tumor de xenoinjerto que implican la administración de Tie2 soluble. Inhibición significativa del crecimiento tumoral por Tie2 soluble se observó en tumores mamarios humanos WIBC-9 y MC-5 (Shirakawa y col., *Int. J. Cáncer*, 2002, 99, 344), tumores de colon C26 y mamarios TS/A, tumor mamario R3230AC (Lin y col., *J. Clin. Invest* 1997, 100, 2072), melanoma A375v (Siemeister y col., *Cancer Res*, 1999, 59, 3185), así como tumores

mamarios murinos 4T1 y melanoma murino B16F10.9.

La función principal de la ruta de transducción de señales FGF-FGFR1 en la angiogénesis está bien establecida. La familia FGF incluye 22 miembros expresados a partir de diferentes genes y que tienen distintas actividades (Ornitz t Itoh, *Genome Biology*, 2001, 2, reviews 3005). Durante el desarrollo de los mamíferos, FGF1 y FGF2 regulan la morfogénesis ramificante en tejidos que experimentan vascularización. La administración de los FGF puede favorecer la neovascularización en tejidos isquémicos (Yanagisawa-Miwa y col., *Science*, 1992, 257, 1401, Tabata y col., *Cardiovasc Res*, 1997, 35, 470). FGFR1 se une a FGF1 y FGF2 con afinidad semejante (Dionne y col., *EMBO J*, 1990, 9, 2685). La ruta de FGF-FGFR1 también ha sido asociada con la angiogénesis en diversos tipos de tumor. FGF2 es un regulador importante de la angiogénesis en cáncer de próstata (Doll y col., *Prostate*, 2001, 49, 293) y melanomas (Straume y Akslen *Am J Pathol*, 2002, 160, 1009). Además, la selección como diana antisentido de FGFR1 (Wang y Becker *Nat Med*, 1997, 3, 887) o los anticuerpos anti-FGF2 (Rofstad y Halsor *Cancer Res*, 2000, 60, 4932) inhiben el crecimiento del tumor y la angiogénesis en melanomas humanos. Del mismo modo, la expresión de FGFR soluble disminuye el crecimiento de tumores pancreáticos espontáneos en ratones (Compagni y col., *Cancer Res*, 2000 60, 7163), así como tumores pancreáticos xenoinjertados (Wagner y col., *Gastroenterology*, 1998, 114, 798). La sobreexpresión y amplificación del gen FGFR1 en tumores mamarios humanos (Jacquemier y col., *Int J Cancer*, 1994, 59, 373) y cánceres de vejiga (Simon y col., *Cancer Res*, 2001, 61, 4514), ha sido notificada mientras que la translocación de *FGFR1* dando como resultado una cinasa quimérica activada ha sido identificada en trastornos mieloproliferativos con linfoma (Gausch y col., *Mol Cell Biol* 2001, 21, 8129) y Chronic Myelogenous Leukemias (CML, Demiroglu y col., *Blood* 2001, 98, 3778).

La activación de FGFR1 mediante FGF induce las rutas de MAPK/ERK y la PI3K/Akt. Al contrario de Ang1, que no es un mitógeno, FGF estimula la proliferación celular a través de la ruta de MAPK/ERK (Bikfalvi y col., *Endocr Rev*. 1997, 18, 26). La activación de FGFR1 conduce al reclutamiento de proteínas adaptadoras FRS2 y GRB2, las cuales reclutan SOS para la membrana plasmática llevando a la activación de RAS (Kouhara y col., *Cell*, 1997, 89, 693). El RAS activado, que posteriormente activa RAF, MEK y luego ERK, da origen a la proliferación celular. La activación de p38 MAPK también se ha notificado que está involucrada en la proliferación celular inducida por FGF (Maher, *J Biol Chem*, 1997, 274, 17491). El reclutamiento de GRB2 para FGFR1 activado también recluta Gab1, el cual induce la ruta PI3K/Akt (Ong y col., *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 979), y favorece la supervivencia celular. Este efecto de Akt sobre la supervivencia celular es mediado, en parte a través de mTOR y p70^{S6K} (Gausch y col., *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 8129). Los efectos de FGF sobre la migración celular han demostrado ser mediados, en parte, por la activación de ERK y c-Fes (revisado en Javerzat y col., *Trends in Molecular Medicine*, 2002, 8, 483).

PDGF es otro regulador clave de la formación del estroma que es secretado por múltiples tumores en modo paracrina y se considera que favorece el crecimiento de fibroblastos, las células del músculo liso y células endoteliales, favoreciendo la formación del estroma y la angiogénesis. PDGF originalmente fue identificado como el producto oncogénico v-sis del virus de sarcoma de simio (Heldin, C.H. y col., *J. Cell. Sci. Supl.* 1985, 3, 65-76). El factor de crecimiento esta constituido por dos cadenas peptídicas, a las que se hace referencia como las cadenas A o B que comparten un 60 % de homología en su secuencia primaria de aminoácidos. Las cadenas son disulfuro reticuladas para formar la proteína madura de 30 kDa compuesta de los homo- o heterodímeros AA, BB o AB. El PDGF se encuentra a altos niveles en plaquetas, y se expresa mediante células endoteliales y células de músculo liso vascular. Además, la producción de PDGF es regulada por incremento en condiciones de bajo oxígeno, como aquellas que se encuentran en tejido tumoral deficientemente vascularizado (Kourembanas, S., y col., *Kidney Int*, 1997, 51 (2), 483-43). PDGF se une con elevada afinidad en el receptor de PDGF, un receptor tirosina cinasa transmembrana de 124 kDa de 1106 aminoácidos (Heldin, C. H. A. Ostman, y L. Ronnstrand, *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1378 (1), 79-113. el PDGFR es encontrado como cadenas homo- o heterodiméricas que tienen un 30 % de homología total en su secuencia de aminoácidos y un 64 % de homología entre sus dominios cinasa (Heldin, C. H., y col., *Embo, J*, 1988 7 (5), 1387-93). El PDGFR es un miembro de una familia de receptores tirosina cinasa con dominios cinasa divididos que incluyen VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit y FLT3. El receptor PDGF es expresado principalmente en fibroblastos, células de músculo liso y pericitos, y en menor grado en neuronas, riñon mesangial, células de Leydig y Schawann del sistema nervioso central. Tras la unión al receptor, el PDGF induce la dimerización del receptor y experimenta auto- y trans-fosforilación de los residuos de tirosina que aumentan la actividad cinasa de los receptores y favorece el reclutamiento de los efectos aguas abajo a través de la activación de los dominios de unión a proteína SH2. Algunas moléculas del señalizador forman complejos con PDGFR activado que incluye PI-3-cinasa, fosfolipasa C-gama, src y GAP (proteína activadora de GTPasa para p21- ras) (Soskic, V., y col., *Biochemistry* 1999, 38 (6), 1757-64) mediante la activación de PI-3-cinasa, PDGF activa la ruta de señalización de Rho induciendo la motilidad y migración celular, y mediante la activación de GAP, induce la mitogénesis a través de la activación de p21-ras y la ruta de señalización MAPK.

En adultos, se considera que la función principal de PDGF es facilitar y aumentar la tasa de cicatrización y mantener la homeostasis de los vasos sanguíneos (Baker, E. A. y D. J. Leaper, *Wound Repair Regen* 2000, 8 (5), 392-8; Yu, J. A. Moon, y H. R. Kim, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282 (3), 697-700). PDGF se encuentra en altas concentraciones en plaquetas y es un quimioatrayente potente para fibroblastos, células de músculo liso, neutrófilos y macrófagos. Además de su función en la cicatrización, se sabe que PDGF ayuda a mantener la homeostasis vascular. Durante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, PDGF recluta pericitos y células de músculo liso que son necesarios para la integridad estructural de los vasos. Se piensa que el PDGF desempeña una función semejante durante la neovascularización de tumor. Como parte de su función en la angiogénesis, PDGF controla la

presión de los líquidos intersticiales, regulando la permeabilidad de los vasos a través de su regulación de la interacción entre células de tejido conjuntivo y la matriz extracelular. La inhibición de la actividad de PDGFR puede reducir la presión intersticial y facilitar el flujo de citotóxicos hacia tumores mejorando la eficacia antitumoral de estos agentes (Pietras, K., y col., *Cancer Res.* 2002, 62 (19), 5476-84; Pietras, K., y col., *Cancer Res.* 2001, 61 (7), 2929, 34).

PDGF puede favorecer el crecimiento tumoral mediante la estimulación paracrina o autocrina de receptores PDGFR sobre células del estroma o células tumorales directamente, o a través de la amplificación del receptor o la activación del receptor por recombinación. El PDGF sobreexpresado puede transformar células de melanoma humano y queratinocitos (Forsberg, K., y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90 (2), 393-7; Skobe, M., y N. E., Fusenig, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95 (3), 1050-5), dos tipos de células que no expresan receptores PDGF, presumiblemente por el efecto directo de PDGF sobre la formación del estroma e inducción de la angiogénesis. Esta estimulación paracrina del estroma tumoral también se observa en carcinomas de colon, pulmón, mama, y próstata (Bhardwaj, B., y col., *Clin Cancer Res.* 1996, 2 (4), 773-82; Nakanishi, K., y col., *Mod Pathol.* 1997, 10 (4), 341-7; Sundberg, C., y col., *Am J Pathol.* 1997, 151 (2), 479-92; Lindmark, G., y col., *Lab Invest* 1993, 69 (6), 682-9; Vignaud, J. M. y col., *Cancer Res.*, 1994, 54 (20), 5455-63) en los que los tumores expresan PDGF, pero no el receptor. La estimulación autocrina del crecimiento de las células tumorales, en las que una fracción grande de tumores analizados expresan el ligando PDGF y el receptor, se ha notificado en glioblastomas (Fleming, T. P. y col., *Cancer Res.* 1992, 52 (16), 4550-3), sarcomas de tejido blando (Wang, J., M. D. Coltrera, y A. M. Gown, *Cancer Res.* 1994, 54 (2), 560-4) y cánceres de ovario (Henriksen, R., y col., *Cancer Res.* 1993, 53 (19), 4550-4), próstata (Fudge, K., C. Y. Wang, y M. E. Stearns, *Mod Pathol.* 1994, 7 (5), 549-54), páncreas (Fuña, K., y col., *Cancer Res.*, 1990, 50 (3), 748-53) y pulmón (Antoniades, H.N. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89 (9), 9342-6). La activación independiente de ligando del receptor se encuentra en menor grado pero se ha notificado en leucemia mielomonocítica crónica (CMML) en la que un acontecimiento de translocación cromosómica forma una proteína de fusión entre el factor de transcripción de tipo Ets TEL y el receptor de PDGF. Además, mutaciones activantes en PDGFR han sido encontradas en tumores de estroma gastrointestinal en los cuales no está implicada la activación de c-Kit (Heinrich, M. C., y col., *Science*, 2003, 9, 9).

Ciertos inhibidores de PDGFR interferirán con el desarrollo del estroma de tumor y se cree que inhibirán el crecimiento tumoral y la metástasis.

Diversos fármacos novedosos que se dirigen a varias dianas moleculares han sido aprobados a lo largo de los últimos años para el tratamiento del cáncer. Imatinib es un inhibidor de la Abl tirosina cinasa y fue el primer inhibidor de tirosina cinasa de moléculas pequeñas que ha sido aprobado para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML). Basándose en la actividad adicional de imatinib contra el receptor tirosina cinasa activado en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), c-KIT, este fue posteriormente aprobado para el tratamiento de GIST avanzando. El Erlotinib, un inhibidor de moléculas pequeñas de EGFR fue aprobado a finales de 2004 para el tratamiento de carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC). Sorafenib, un inhibidor de múltiples cinasas incluyendo c-Raf y VEGFR2 fue aprobado para el tratamiento de carcinoma avanzado de células renales (RCC) en diciembre de 2005. Recientemente, en enero de 2006, Sunitinib, un inhibidor multicinasa fue aprobado para el tratamiento de GIST refractario o resistente y RCC avanzado. Estos inhibidores de moléculas pequeñas demuestran que los enfoques seleccionados son exitosos para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres.

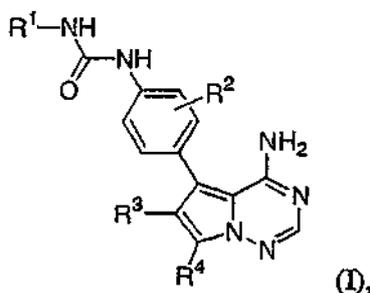
A pesar de los avances en la técnica, sigue habiendo una necesidad de tratamiento contra el cáncer y compuestos anticancerígenos.

Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento, incluyendo sales, metabolitos, solvatos, solvatos de sales, hidratos, profármacos tales como ésteres, polimorfos y formas estereoisoméricas de los mismos, muestran actividad antiproliferativa y antiangiogénica y de este modo son útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con la hiperproliferación y la angiogénesis.

Descripción de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En la realización uno, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

R¹ representa

1.1) fenilo o un carbociclo bicíclico de 9 - 10 miembros de anillo, en el que al menos un anillo es aromático, teniendo R¹ opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.a1) halógeno;

1.1.a2) OR⁵ en el que R⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino;

1.1.a3) -NR⁶R⁷ en el que R⁶ y R⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{7a} en el que R^{7a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁶ y R⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸ en el que R⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

1.1.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

1.1.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.b1) halógeno; y

1.1.b2) OR⁹ en el que R⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino;

1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.c1) halógeno;

1.1.c2) OR¹¹ en el que R¹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y

1.1.c3) NR¹²R¹³ en el que R¹² y R¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹² y R¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴ en el que R¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.d) -C(O)-OR¹⁵ en el que R¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 halógenos;

1.1.e) -C(O)-NR¹⁶R¹⁷ en el que

R¹⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R¹⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.e1) halógeno;

1.1.e2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

1.1.e3) fenilo;

1.1.e4) -SO₂CH₃;

1.1.e5) -OR¹⁸ en el que R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.e6) -NR¹⁹R²⁰ en el que R¹⁹ y R²⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁹ y R²⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR²¹ en el que R²¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.f) -N(R²²)-C(O)-R²³ en el que

R²² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R²³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.f1) fenilo opcionalmente sustituido,

1.1.f2) OR²⁴ en el que R²⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), o

1.1.f3) NR²⁵R²⁶ en el que R²⁵ y R²⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R²⁵ y R²⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que

están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR²⁷ en el que R²⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.g) -SO₂NR²⁸R²⁹ en el que

- 5 R²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R²⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con:
- 1.1.g1) halógeno;
1.1.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;
10 1.1.g3) fenilo;
1.1.g4) -SO₂CH₃;
1.1.g5) -OR³⁰ en el que R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o
1.1.g6) -NR³¹R³² en el que R³¹ y R³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
15 opcionalmente halógeno, o R³¹ y R³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR³³ en el que R³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.h) -N(R₃)-SO₂-R³⁵ en el que

- 20 R³⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y
R³⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con
- 1.1.h1) halógeno;
1.1.h2) fenilo opcionalmente sustituido,
1.1.h3) OR³⁶ en el que R³⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃), o
25 1.1.h4) NR³⁷R³⁸ en el que R³⁷ y R³⁸ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R³⁷ y R³⁸ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR³⁹ en el que R³⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

- 30 1.1.i) -NR⁴⁰R⁴¹ en el que R⁴⁰ y R⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR⁴² en el que R⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁴⁰ y R⁴¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴³ en el que R⁴³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

- 35 1.1.j) halógeno;
1.1.k) fenilo opcionalmente sustituido;
1.1.l) NO₂;
1.1.m) CN; y
1.1.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

40 o
R¹ representa

- 45 1.2) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en N, O y S; o un heterociclo bicíclico de 8 - 10 miembros de anillo en el que al menos un anillo es aromático y contiene hasta 3 restos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en N, N → O, O y S, y cualquier anillo no aromático de dicho heterociclo bicíclico opcionalmente contiene hasta tres restos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en O, S, S(O), S(O)₂ y NR⁴⁴ en el que R⁴⁴ representa H o -alquilo (C₁-C₃); teniendo dicho heterociclo de R¹ opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

50 1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 1.2.a1) halógeno;
1.2.a2) OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino;
55 1.2.a3) -NR⁴⁶R⁴⁷ en el que R⁴⁶ y R⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{47a} en el que R^{47a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁴⁶ y R⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴⁸ en el que R⁴⁸

representa H o alquilo (C₁-C₃); y

1.2.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

5 1.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno; y

1.2.b2) OR⁴⁹ en el que R⁴⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino;

1.2.c) OR⁵⁰ en el que

10 R⁵⁰ representa H; fenilo; bencilo; -cicloalquilo (C₃-C₆); o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.c1) halógeno;

1.2.c2) OR⁵¹ en el que R⁵¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente -mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y

15 1.2.c3) -NR⁵²R⁵³ en el que R⁵² y R⁵³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁵² y R⁵³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁵⁴ en el que R⁵⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

20 1.2.d) -C(O)-OR⁵⁵ en el que R⁵⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 halógenos;

1.2.e) -C(O)-NR⁵⁶R⁵⁷ en el que

R⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁵⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

25 1.2.e1) halógeno;

1.2.e2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

1.2.e3) fenilo;

1.2.e4) -SO₂CH₃;

30 1.2.e5) -OR⁵⁸ en el que R⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.2.e6) -NR⁵⁹R⁶⁰ en el que R⁵⁹ y R⁶⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁵⁹ y R⁶⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁶¹ en el que R⁶¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

35

1.2.f) -N(R⁶²)-C(O)-R⁶³ en el que

R⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁶³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.f1) fenilo opcionalmente sustituido,

40 1.2.f2) OR⁶⁴ en el que R⁶⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), o

1.2.f3) NR⁶⁵R⁶⁶ en el que R⁶⁵ y R⁶⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁶⁵ y R⁶⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁶⁷ en el que R⁶⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

45 1.2.g) -SO₂NR⁶⁸R⁶⁹ en el que

R⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁶⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.g1) halógeno;

50 1.2.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

1.2.g3) fenilo;

1.2.g4) -SO₂CH₃;

1.2.g5) -OR⁷⁰ en el que R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

55 1.2.g6) -NR⁷¹R⁷² en el que R⁷¹ y R⁷² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener

opcionalmente halógeno, o R^{71} y R^{72} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{73} en el que R^{73} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.2.h) $-N(R^{74})-SO_2-R^{75}$ en el que

5 R^{74} representa H o alquilo (C_1-C_3), y
 R^{75} representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

1.2.h1) halógeno;

1.2.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

1.2.h3) OR^{76} en el que R^{76} representa H o alquilo (C_1-C_3), o

10 1.2.h4) $NR^{77}R^{78}$ en el que R^{77} y R^{78} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{77} y R^{78} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{79} en el que R^{79} representa H o alquilo (C_1-C_3);

15 1.2.i) $-NR^{80}R^{81}$ en el que R^{80} y R^{81} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{81a} en el que R^{81a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{80} y R^{81} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{82} en el que R^{82} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.2.j) halógeno;

20 1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;

1.2.l) NO_2 ;

1.2.m) CN; y

1.2.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

25 R^2 representa halógeno; -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

R^3 representa

3.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) -halógeno;

30 3.1.b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, -alquilo (C_1-C_3), o -alcoxi (C_1-C_3),

3.1.c) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N, opcionalmente sustituido con halógeno o -alquilo (C_1-C_3),

3.1.d) -CN,

35 3.1.e) $-OR^{83}$ en el que R^{83} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.1.e1) halógeno;

3.1.e2) fenilo opcionalmente sustituido;

3.1.e3) $-S(O)_2CH_3$;

40 3.1.e4) OR^{84} en el que R^{84} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino; y

3.1.e5) $-NR^{85}R^{86}$ en el que R^{85} y R^{86} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{85} y R^{86} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{87}

45 en el que R^{87} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.1.f) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{88} en el que R^{88} representa H o alquilo (C_1-C_3); o

3.1.g) $-NR^{89}R^{90}$ en el que

R^{89} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

50 R^{90} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

3.1.g1) halógeno;

3.1.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.1.g3) fenilo;

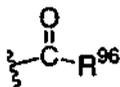
55 3.1.g4) $-SO_2CH_3$;

3.1.g5) $-OR^{91}$ en el que R^{91} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.1.g6) $-NR^{92}R^{93}$ en el que R^{92} y R^{93} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{92} y R^{93} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{94} en el que R^{94} representa H o alquilo (C_1-C_3); o

3.1.g7) R^{89} y R^{90} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros aromático o no aromático que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{95} en el que R^{95} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.2)



10 en el que

 R^{96} representa

3.2.a) H,

3.2.b) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno o -alcoxi (C_1-C_3); o15 3.2.c) -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

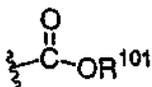
3.2.c1) halógeno;

3.2.c2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.2.c3) fenilo;

20 3.2.c4) $-S(O)_2CH_3$;3.2.c5) $-OR^{97}$ en el que R^{97} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino; y25 3.2.c6) $-NR^{98}R^{99}$ en el que R^{98} y R^{99} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{99a} en el que R^{99a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{98} y R^{99} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{100} en el que R^{100} representa H o alquilo (C_1-C_3);

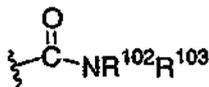
3.3)

30 en el que R^{101} representa H o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.3.a) halógeno; y

3.3.b) fenilo;

3.4)



35 en el que

 R^{102} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y R^{103} representa H o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

40 3.4.a) halógeno;

3.4.b) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.4.c) fenilo;

3.4.d) $-S(O)_2CH_3$;

3.4.e) OR^{104} en el que R^{104} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

3.4.f) $-NR^{105}R^{106}$ en el que R^{105} y R^{106} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{105} y R^{106} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{107} en el que R^{107} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.5) fenilo opcionalmente sustituido;

3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.7) halógeno;

3.8) $-CN$; o

3.9) $-CH=N-OR^{108}$ en el que R^{108} representa H o $-C(O)$ -alquilo (C_1-C_3);

R^4 representa

4.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

4.1.a) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{109} en el que R^{109} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.1.b) -halógeno;

4.1.c) $-OR^{110}$ en el que R^{110} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.c1) halógeno;

4.1.c2) fenilo;

4.1.c3) $-S(O)_2CH_3$;

4.1.c4) OR^{111} en el que R^{111} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.1.c5) $-NR^{112}R^{113}$ en el que R^{112} y R^{113} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{112} y R^{113} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{114} en el que R^{114} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.1.d) $-NR^{115}R^{116}$ en el que

R^{115} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno y

R^{116} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.d1) halógeno;

4.1.d2) $-S(O)_2CH_3$;

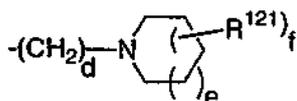
4.1.d3) OR^{117} en el que R^{117} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.1.d4) $-NR^{118}R^{119}$ en el que R^{118} y R^{119} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{118} y R^{119} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{120} en el que R^{120} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.1.e) fenilo opcionalmente sustituido; o

4.1.f) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

4.2)



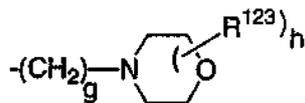
en el que R^{121} representa -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u $-OR^{122}$ en el que R^{122} representa H o -alquilo (C_1-C_3);

d representa 1, 2 o 3;

e representa 0 o 1;

f representa 0, 1 o 2;

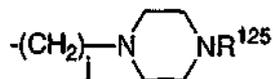
4.3)



en el que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

5 g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en el que

10 R¹²⁵ representa
4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
15 4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

4.4.d1) fenilo opcionalmente sustituido,

20 4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.4.d2.1) halógeno;

4.4.d2.2) fenilo opcionalmente sustituido;

4.4.d2.3) -S(O)₂CH₃;

25 4.4.d2.4) -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.4.d2.5) -NR¹³¹R¹³² en el que R¹³¹ y R¹³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³¹ y R¹³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³³ en el que R¹³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

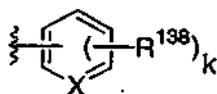
30 4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ en el que R¹³⁵ y R¹³⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³⁵ y R¹³⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³⁷ en el que R¹³⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

35

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



40 en el que

X representa C o N;

R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados

independientemente de entre

4.5.a1) halógeno;

4.5.a2) OR^{139} en el que R^{139} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino;

4.5.a3) $-NR^{140}R^{141}$ en el que R^{140} y R^{141} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{141a} en el que R^{141a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{140} y R^{141} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y

NR^{142} en el que R^{142} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

4.5.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

4.5.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.b1) halógeno; y

4.5.b2) OR^{143} en el que R^{143} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.5.c) OR^{144} en el que

R^{144} representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C_3-C_6); o alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.c1) halógeno;

4.5.c2) OR^{145} en el que R^{145} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino; y

4.5.c3) $NR^{146}R^{147}$ en el que R^{146} y R^{147} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{146} y R^{147} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{148} en el que R^{148} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.d) $-C(O)-OR^{149}$ en el que R^{149} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 halógenos;

4.5.e) $-C(O)-NR^{150}R^{151}$ en el que

R^{150} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{151} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

4.5.e1) halógeno;

4.5.e2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

4.5.e3) fenilo;

4.5.e4) $-SO_2CH_3$;

4.5.e5) $-OR^{152}$ en el que R^{152} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.5.e6) $-NR^{153}R^{154}$ en el que R^{153} y R^{154} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{153} y R^{154} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{155} en el que R^{155} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.f) $-N(R^{156})-C(O)-R^{157}$ en el que

R^{156} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

R^{157} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

4.5.f1) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.f2) OR^{158} en el que R^{158} representa H o alquilo (C_1-C_3), o

4.5.f3) $NR^{159}R^{160}$ en el que R^{159} y R^{160} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{159} y R^{160} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{161} en el que R^{161} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{162}\text{R}^{163}$ en el que

R^{162} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{163} representa H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que está opcionalmente sustituido con

4.5.g1) halógeno;

4.5.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

4.5.g3) fenilo;

4.5.g4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

4.5.g5) $-\text{OR}^{164}$ en el que R^{164} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.5.g6) $-\text{NR}^{165}\text{R}^{166}$ en el que R^{165} y R^{166} son independientemente H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{165} y R^{166} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{167} en el que R^{167} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

4.5.h) $-\text{N}(\text{R}^{168})\text{-SO}_2\text{-R}^{169}$ en el que

R^{168} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), y

R^{169} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que está opcionalmente sustituido con

4.5.h1) halógeno,

4.5.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.h3) OR^{170} en el que R^{170} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno, o

4.5.h4) $\text{NR}^{171}\text{R}^{172}$ en el que R^{171} y R^{172} son independientemente H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{171} y R^{172} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{173} en el que R^{173} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

4.5.i) $-\text{NR}^{174}\text{R}^{175}$ en el que R^{174} y R^{175} son independientemente H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{175a} en el que R^{175a} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o R^{174} y R^{175} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{176} en el que R^{176} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

4.5.j) halógeno;

4.5.k) fenilo opcionalmente sustituido;

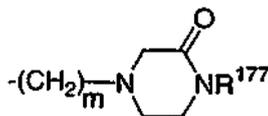
4.5.l) NO_2 ;

4.5.m) CN; o

4.5.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N; y

k representa 0, 1 o 2;

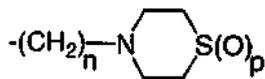
4.6)



en el que R^{177} representa H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

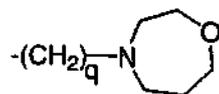


en el que

n representa 1, 2 o 3; y

p representa 0, 1 o 2;

4.8)

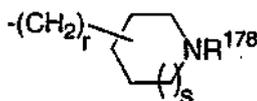


en el que

5

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en el que

R¹⁷⁸ representa

10

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁷⁹ en el que R¹⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con halógeno;

4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃), que puede estar sustituido con halógeno u -OR¹⁸¹ en el que R¹⁸¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

15

4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.9.d1) halógeno;

4.9.d2) fenilo opcionalmente sustituido;

20

4.9.d3) -S(O)₂CH₃;

4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.9.d5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ en el que R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{185a} en el que R^{185a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁸⁶ en el que R¹⁸⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

25

4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o

4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁹⁰ en el que R¹⁹⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

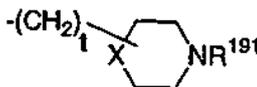
30

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

35

4.10)



en el que

R¹⁹¹ representa

40

4.10.a) H;

4.10.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁹² en el que R¹⁹² representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa fenilo o -alquilo (C₁-C₃), ambos de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno o -alquilo (C₁-C₃);

4.10.d) $-C(O)R^{194}$ en el que R^{194} representa alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.10.d1) halógeno;

4.10.d2) fenilo;

4.10.d3) $-S(O)_2CH_3$;

4.10.d4) OR^{195} en el que R^{195} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.10.d5) $-NR^{196}R^{197}$ en el que R^{196} y R^{197} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{197a} en el que R^{197a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{196} y R^{197} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{198} en el que R^{198} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.10.e) $-C(O)OR^{199}$ en el que R^{199} representa alquilo (C_1-C_3); o

4.10.f) $-C(O)-NR^{200}R^{201}$ en el que cada uno de R^{200} y R^{201} representa independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{200} y R^{201} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{202} en el que R^{202} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

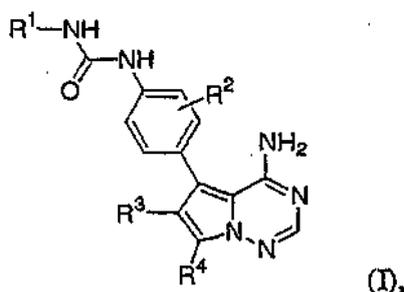
X representa O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, o NR^{203} en el que R^{203} representa H o -alquilo (C_1-C_3); y t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o

4.12) CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización dos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

R^1 representa

1.1) fenilo que puede tener opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.a1) halógeno;

1.1.a2) OR^5 en el que R^5 representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino;

1.1.a3) $-NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{7a} en el que R^{7a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^6 y R^7 pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^8 en el que R^8 representa H o alquilo (C_1-C_3); y

1.1.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

1.1.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.b1) halógeno;

1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.c1) halógeno;

1.1.c2) OR¹¹ en el que R¹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente mono- o di- alquilo (C₁-C₃)-amino; y

1.1.c3) NR¹²R¹³ en el que R¹² y R¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹² y R¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴

en el que R¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.e) -C(O)-NR¹⁶R¹⁷ en el que

R¹⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R¹⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.e1) halógeno;

1.1.c3) fenilo;

1.1.e4) -SO₂CH₃;

1.1.e5) -OR¹⁸ en el que R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.e6) -NR¹⁹R²⁰ en el que R¹⁹ y R²⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁹ y R²⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR²¹ en el que R²¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.f) -N(R²²)-C(O)-R²³ en el que

R²² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R²³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.f1) fenilo opcionalmente sustituido,

1.1.f2) OR²⁴ en el que R²⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), o

1.1.f3) NR²⁵R²⁶ en el que R²⁵ y R²⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R²⁵ y R²⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR²⁷ en el que R²⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.g) -SO₂NR²⁸R²⁹ en el que

R²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R²⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con:

1.1.g1) halógeno;

1.1.g3) fenilo;

1.1.g4) -SO₂CH₃;

1.1.g5) -OR³⁰ en el que R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.g6) -NR³¹R³² en el que R³¹ y R³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R³¹ y R³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR³³ en el que R³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.h) -N(R³⁴)-SO₂-R³⁵ en el que

R³⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R³⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.h1) halógeno;

1.1.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

1.1.h3) OR³⁶ en el que R³⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃), o

1.1.h4) NR³⁷R³⁸ en el que R³⁷ y R³⁸ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R³⁷ y R³⁸ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR³⁹

en el que R³⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ en el que R^{40} y R^{41} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{42} en el que R^{42} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{40} y R^{41} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{43} en el que R^{43} representa

H o alquilo (C_1-C_3);

1.1.j) halógeno;

1.1.l) NO_2 ;

1.1.m) CN; y

1.1.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

o
 R^1 representa

1.2) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en N, O y S; teniendo dicho heterociclo de R^1 opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.2.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a1) halógeno;

1.2.a2) OR^{45} en el que R^{45} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino;

1.2.a3) $NR^{46}R^{47}$ en el que R^{46} y R^{47} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{47a} en el que R^{47a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{46} y R^{47} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{48} en el que R^{48} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

1.2.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

1.2.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno;

1.2.c) OR^{50} en el que

R^{50} representa H; fenilo; bencilo; -cicloalquilo (C_3-C_6); o -alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.c1) halógeno;

1.2.c2) OR^{51} en el que R^{51} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino; y

1.2.c3) $-NR^{52}R^{53}$ en el que R^{52} y R^{53} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{52} y R^{53} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{54} en el que R^{54} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.2.e) $-C(O)-NR^{56}R^{57}$ en el que

R^{56} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{57} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

1.2.e1) halógeno;

1.2.e3) fenilo;

1.2.e4) $-SO_2CH_3$;

1.2.e5) $-OR^{58}$ en el que R^{58} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.2.e6) $-NR^{59}R^{60}$ en el que R^{59} y R^{60} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{59} y R^{60} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{61} en el que R^{61} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.2.f) $-N(R^{62})-C(O)-R^{63}$ en el que

R^{62} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

R⁶³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con
 1.2.f1) fenilo opcionalmente sustituido,
 1.2.f2) OR⁶⁴ en el que R⁶⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), o
 1.2.f3) NR⁶⁵R⁶⁶ en el que R⁶⁵ y R⁶⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 5 opcionalmente halógeno, o R⁶⁵ y R⁶⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que
 están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo
 seleccionado de entre O, S y NR⁶⁷
 en el que R⁶⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.2.g) -SO₂NR⁶⁸R⁶⁹ en el que

R⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R⁶⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.g1) halógeno;

1.2.g3) fenilo;

1.2.g4) -SO₂CH₃;

1.2.g5) -OR⁷⁰ en el que R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente
 15 halógeno; o

1.2.g6) -NR⁷¹R⁷² en el que R⁷¹ y R⁷² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 20 opcionalmente halógeno, o R⁷¹ y R⁷² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al
 que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de
 anillo seleccionado de entre O, S y NR⁷³ en el que R⁷³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.2.h) -N(R⁷⁴)-SO₂-R⁷⁵ en el que

R⁷⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R⁷⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con
 25 1.2.h1) halógeno;

1.2.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

1.2.h3) OR⁷⁶ en el que R⁷⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃), o

1.2.h4) NR⁷⁷R⁷⁸ en el que R⁷⁷ y R⁷⁸ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 30 opcionalmente halógeno, o R⁷⁷ y R⁷⁸ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que
 están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo
 seleccionado de entre O, S y NR⁷⁹
 en el que R⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.2.i) -NR⁸⁰R⁸¹ en el que R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 35 opcionalmente halógeno u OR^{81a} en el que R^{81a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁸⁰ y R⁸¹ pueden formar,
 unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede
 contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸² en el que R⁸² representa
 H o alquilo (C₁-C₃);

1.2.j) halógeno;

1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;

1.2.l) NO₂;

1.2.m) CN; y

1.2.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados
 40 de entre O, S, y N;

R² representa halógeno; -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C₁-C₃) que
 45 puede tener opcionalmente halógeno;

R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) -halógeno;

3.1.b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, -alquilo (C₁-C₃), o -alcoxi (C₁-C₃),

3.1.c) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados
 50 de entre O, S, y N, opcionalmente sustituido con halógeno o -alquilo (C₁-C₃),

3.1.d) -CN,

3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3
 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.1.e1) halógeno;

3.1.e2) fenilo opcionalmente sustituido;

3.1.e3) -S(O)₂CH₃;

3.1.e4) OR⁸⁴ en el que R⁸⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o
 55 mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y

3.1.e5) $-NR^{85}R^{86}$ en el que R^{85} y R^{86} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{85} y R^{86} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{87} en el que R^{87} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.1.f) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; o
3.1.g) $-NR^{89}R^{90}$ en el que

R^{89} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{90} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

3.1.g1) halógeno;

3.1.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.1.g3) fenilo;

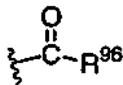
3.1.g4) $-SO_2CH_3$;

3.1.g5) $-OR^{91}$ en el que R^{91} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.1.g6) $-NR^{92}R^{93}$ en el que R^{92} y R^{93} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{92} y R^{93} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{94} en el que R^{94} representa H o alquilo (C_1-C_3); o

3.1.g7) R^{89} y R^{90} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros aromático o no aromático que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{95} en el que R^{95} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.2)



en el que

R^{96} representa

3.2.a) H,

3.2.b) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.2.c) -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.2.c1) halógeno;

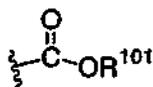
3.2.c2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.2.c3) fenilo;

3.2.c5) $-OR^{97}$ en el que R^{97} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino; y

3.2.c6) $-NR^{98}R^{99}$ en el que R^{98} y R^{99} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{99a} en el que R^{99a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{98} y R^{99} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{100} en el que R^{100} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.3)

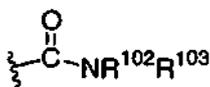


en el que R^{101} representa H o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.3.a) halógeno; y

3.3.b) fenilo;

3.4)



en el que

R^{102} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{103} representa H o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.4.a) halógeno;

3.4.b) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.4.c) fenilo;

3.4.d) $-S(O)_2CH_3$;3.4.e) OR^{104} en el que R^{104} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y3.4.f) $-NR^{105}R^{106}$ en el que R^{105} y R^{106} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{105} y R^{106} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{107} en el que R^{107} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.7) halógeno; o

3.8) $-CN$; R^4 representa4.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con4.1.a) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{109} en el que R^{109} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.1.b) -halógeno;

4.1.c) $-OR^{110}$ en el que R^{110} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.c1) halógeno;

4.1.c2) fenilo;

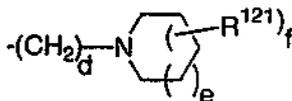
4.1.c4) OR^{111} en el que R^{111} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y4.1.c5) $-NR^{112}R^{113}$ en el que R^{112} y R^{113} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{112} y R^{113} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S,y NR^{114} en el que R^{114} representa H o alquilo (C_1-C_3);4.1.d) $-NR^{115}R^{116}$ en el que R^{115} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno y R^{116} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.d1) halógeno;

4.1.d2) $-S(O)_2CH_3$;4.1.d3) OR^{117} en el que R^{117} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y4.1.d4) $NR^{118}R^{119}$ en el que R^{118} y R^{119} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{118} y R^{119} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{120} en el que R^{120} representa H o alquilo (C_1-C_3); o

4.1.f) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

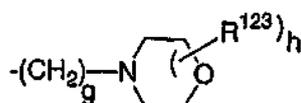
4.2)



en el que R¹²¹ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²² en el que R¹²² representa H o -alquilo (C₁-C₃);

5 d representa 1, 2 o 3;
e representa 0 o 1;
f representa 0, 1 o 2;

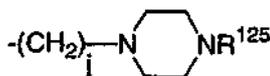
4.3)



10 en el que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

15 4.4)



en el que

R¹²⁵ representa

20 4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

25 R¹²⁹ representa

4.4.d1) fenilo opcionalmente sustituido,
4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

30 4.4.d2.1) halógeno;
4.4.d2.4) -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

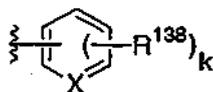
35 4.4.d2.5) -NR¹³¹R¹³² en el que R¹³¹ y R¹³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³¹ y R¹³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³³ en el que R¹³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

40 4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ en el que R¹³⁵ y R¹³⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³⁵ y R¹³⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³⁷ en el que R¹³⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en el que

X representa C o N;
 R^{138} representa

4.5.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.a1) halógeno;

4.5.a2) OR^{139} en el que R^{139} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino;

4.5.a3) $-NR^{140}R^{141}$ en el que R^{140} y R^{141} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{141a} en el que R^{141a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{140} y R^{141} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{142} en el que R^{142} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

4.5.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

4.5.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.b1) halógeno;

4.5.c) OR^{144} en el que

R^{144} representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C_3-C_6); o alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.c1) halógeno;

4.5.c2) OR^{145} en el que R^{145} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente mono- o di-alquilo (C_1-C_3)-amino; y

4.5.c3) $NR^{146}R^{147}$ en el que R^{146} y R^{147} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{146} y R^{147} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{148} en el que R^{148} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.e) $-C(O)-NR^{150}R^{151}$ en el que

R^{150} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{151} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

4.5.e1) halógeno;

4.5.e3) fenilo;

4.5.e4) $-SO_2CH_3$;

4.5.e5) $-OR^{152}$ en el que R^{152} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.5.e6) $-NR^{153}R^{154}$ en el que R^{153} y R^{154} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{153} y R^{154} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{155} en el que R^{155} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.f) $-N(R^{156})-C(O)-R^{157}$ en el que

R^{156} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

R^{157} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

4.5.f1) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.f2) OR^{158} en el que R^{158} representa H o alquilo (C_1-C_3), o

4.5.f3) $NR^{159}R^{160}$ en el que R^{159} y R^{160} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{159} y R^{160} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo

de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶¹ en el que R¹⁶¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.g) -SO₂NR¹⁶²R¹⁶³ en el que

5 R¹⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁶³ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.g1) halógeno;

4.5.g3) fenilo;

4.5.g4) -SO₂CH₃;

10 4.5.g5) -OR¹⁶⁴ en el que R¹⁶⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

15 4.5.g6) -NR¹⁶⁵R¹⁶⁶ en el que R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶⁷ en el que R¹⁶⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.h) -N(R¹⁶⁸)-SO₂-R¹⁶⁹ en el que

R¹⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

20 R¹⁶⁹ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.h1) halógeno,

4.5.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.h3) OR¹⁷⁰ en el que R¹⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o

25 4.5.h4) NR¹⁷¹R¹⁷² en el que R¹⁷¹ y R¹⁷² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁷¹ y R¹⁷² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷³ en el que R¹⁷³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

30 4.5.i) -NR¹⁷⁴R¹⁷⁵ en el que R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{175a} en el que R^{175a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷⁶ en el que R¹⁷⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

35 4.5.j) halógeno;

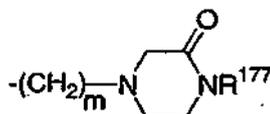
4.5.l) NO₂;

4.5.m) CN; o

4.5.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N; y

40 k representa 0, 1 o 2;

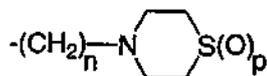
4.6)



en el que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

45 4.7)

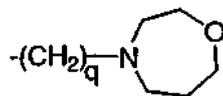


en el que

n representa 1, 2 o 3; y

p representa 0, 1 o 2;

4.8)



en el que

5

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en el que

R¹⁷⁸ representa

10

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁷⁹ en el que R¹⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con halógeno;

15

4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃), que puede estar sustituido con halógeno u -OR¹⁸¹ en el que R¹⁸¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.9.d1) halógeno;

4.9.d2) fenilo opcionalmente sustituido;

20

4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.9.d5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ en el que R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{185a} en el que R^{185a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵

25

pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁸⁶ en el que R¹⁸⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o

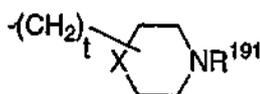
4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁹⁰ en el que R¹⁹⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

30

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

4.10)



35

en el que

R¹⁹¹ representa

4.10.a) H;

4.10.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁹² en el que R¹⁹² representa H o alquilo (C₁-C₃);

40

4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa fenilo o -alquilo (C₁-C₃), ambos de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno o -alquilo (C₁-C₃);

4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ en el que R¹⁹⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.10.d1) halógeno;

4.10.d2) fenilo;

4.10.d4) OR^{195} en el que R^{195} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.10.d5) $-NR^{196}R^{197}$ en el que R^{196} y R^{197} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{197a} en el que R^{197a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{196} y R^{197} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{198} en el que R^{198} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.10.e) $-C(O)OR^{199}$ en el que R^{199} representa alquilo (C_1-C_3); o

4.10.f) $-C(O)-NR^{200}R^{201}$ en el que cada uno de R^{200} y R^{201} representa independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{200} y R^{201} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{202} en el que R^{202} representa H o alquilo (C_1-C_3);

y
X representa O, S, $S(O)_2$, o NR^{203} en el que

R^{203} representa H o -alquilo (C_1-C_3); y

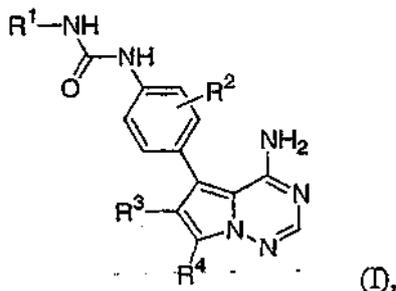
t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o

4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización tres, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

R^1 representa

1.1) fenilo que puede tener opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.a1) halógeno;

1.1.a2) OR^5 en el que R^5 representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.1.a3) $-NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o R^6 y R^7 pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^8 en el que R^8 representa H o alquilo (C_1-C_3); y

1.1.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

1.1.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.b1) halógeno;

1.1.c) OR^{10} en el que

R^{10} representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C_3-C_6); o alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.c1) halógeno;

1.1.c2) OR^{11} en el que R^{11} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

1.1.c3) $NR^{12}R^{13}$ en el que R^{12} y R^{13} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{12} y R^{13} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{14} en el que R^{14} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.1.e) $-C(O)-NR^{16}R^{17}$ en el que

R^{16} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{17} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

1.1.e1) halógeno;

1.1.e5) $-OR^{18}$ en el que R^{18} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.e6) $-NR^{19}R^{20}$ en el que R^{19} y R^{20} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{19} y R^{20} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{21} en el que R^{21} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.1.f) $-N(R^{22})-C(O)-R^{23}$ en el que

R^{22} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

R^{23} representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4);

1.1.g) $-SONR^{28}R^{29}$ en el que

R^{28} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{29} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con:

1.1.g1) halógeno;

1.1.g4) $-SO_2CH_3$;

1.1.g5) $-OR^{30}$ en el que R^{30} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.g6) $-NR^{31}R^{32}$ en el que R^{31} y R^{32} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{31} y R^{32} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{33} en el que R^{33} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.1.h) $-N(R^{34})-SO_2-R^{35}$ en el que

R^{34} representa H o alquilo (C_1-C_3), y

R^{35} representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

1.1.h1) halógeno;

1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ en el que R^{40} y R^{41} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{42} en el que R^{42} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{40} y R^{41} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{43} en el que R^{43} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.1.j) halógeno;

1.1.l) NO_2 ;

1.1.m) CN; y

1.1.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

o

R^1 representa

1.2) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano; teniendo dicho heterociclo de R^1 opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.2.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a1) halógeno;

1.2.a2) OR^{45} en el que R^{45} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.a3) $-NR^{46}R^{47}$ en el que R^{46} y R^{47} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{46} y R^{47} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que

están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴⁸

en el que R⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

1.2.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

5 1.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno;

1.2.c) OR⁵⁰ en el que

10 R⁵⁰ representa H; fenilo; bencilo; -cicloalquilo (C₃-C₆); o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.c1) halógeno;

1.2.e) -C(O)-NR⁵⁶R⁵⁷ en el que

R⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁵⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

15 1.2.e1) halógeno; o

1.2.e5) -OR⁵⁸ en el que R⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.f) -N(R⁶²)-C(O)-R⁶³ en el que

R⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

20 R⁶³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

1.2.g) -SO₂NR⁶⁸R⁶⁹ en el que

R⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁶⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

25 1.2.g1) halógeno; o

1.2.g5) -OR⁷⁰ en el que R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.h) -N(R⁷⁴)-SO₂-R⁷⁵ en el que

R⁷⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

30 R⁷⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.h1) halógeno;

35 1.2.i) -NR⁸⁰R⁸¹ en el que R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{81a} en el que R^{81a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁸⁰ y R⁸¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸² en el que R⁸² representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.2.j) halógeno;

1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;

40 1.2.l) NO₂;

1.2.m) CN; y

1.2.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

R² representa halógeno; -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

R³ representa

45 3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) -halógeno;

3.1.b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, -alquilo (C₁-C₃), o -alcoxi (C₁-C₃),

3.1.c) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N, opcionalmente sustituido con halógeno o -alquilo (C₁-C₃),

50 3.1.d) -CN,

3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3

sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 3.1.e1) halógeno;
 3.1.e2) fenilo opcionalmente sustituido;
 3.1.e3) $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
 5 3.1.e4) OR^{84} en el que R^{84} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-amino; y
 3.1.e5) $-\text{NR}^{85}\text{R}^{86}$ en el que R^{85} y R^{86} son independientemente H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{85} y R^{86} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{87}
 10 en el que R^{87} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

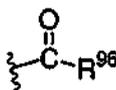
3.1.f) -cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.1.g) $-\text{NR}^{89}\text{R}^{90}$ en el que

15 R^{89} representa H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{90} representa H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) que está opcionalmente sustituido con

- 3.1.g1) halógeno;
 3.1.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;
 3.1.g3) fenilo;
 20 3.1.g4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
 3.1.g5) $-\text{OR}^{91}$ en el que R^{91} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 3.1.g6) $-\text{NR}^{92}\text{R}^{93}$ en el que R^{92} y R^{93} son independientemente H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{92} y R^{93} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{94} en el que R^{94} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); o
 25 3.1.g7) R^{89} y R^{90} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros aromático o no aromático que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{95} en el que R^{95} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

3.2)



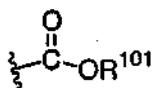
en el que

R^{96} representa

- 3.2.a) H,
 35 3.2.b) -cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 3.2.c) -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 3.2.c1) halógeno;
 3.2.c2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;
 40 3.2.c3) fenilo;
 3.2.c5) $-\text{OR}^{97}$ en el que R^{97} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-amino; y
 3.2.c6) $-\text{NR}^{98}\text{R}^{99}$ en el que R^{98} y R^{99} son independientemente H o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) que puede tener
 45 opcionalmente halógeno u OR^{99a} en el que R^{99a} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), o R^{98} y R^{99} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{100} en el que R^{100} representa H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

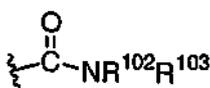
3.3)



en el que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 3.3.a) halógeno; y
3.3.b) fenilo;

3.4)



en el que

R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 3.4.a) halógeno;
3.4.b) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;
3.4.c) fenilo;
3.4.d) -S(O)₂CH₃;
3.4.e) OR¹⁰⁴ en el que R¹⁰⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
3.4.f) -NR¹⁰⁵R¹⁰⁶ en el que R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S, y NR¹⁰⁷ en el que R¹⁰⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

- 3.7) halógeno; o
3.8) -CN;

R⁴ representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 4.1.a) -cicloalquilo (C₃-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹⁰⁹ en el que R¹⁰⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);
4.1.b) -halógeno;
4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 4.1.c1) halógeno;
4.1.c2) fenilo;
4.1.c4) OR¹¹¹ en el que R¹¹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
4.1.c5) -NR¹¹²R¹¹³ en el que R¹¹² y R¹¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹² y R¹¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S, y NR¹¹⁴ en el que R¹¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

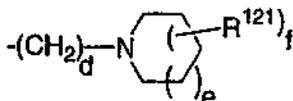
4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

- R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno y
R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 4.1.d1) halógeno;
 4.1.d2) $-S(O)_2CH_3$;
 4.1.d3) OR^{117} en el que R^{117} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 4.1.d4) $.NR^{118}R^{119}$ en el que R^{118} y R^{119} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{118} y R^{119} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{120} en el que R^{120} representa H o alquilo (C_1-C_3); o

4.1.f) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

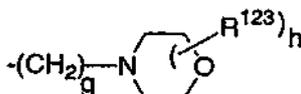
4.2)



en el que R^{121} representa -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u $-OR^{122}$ en el que R^{122} representa H o -alquilo (C_1-C_3);

- d representa 1, 2 o 3;
 e representa 0 o 1;
 f representa 0, 1 o 2;

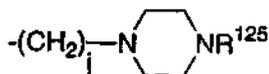
4.3)



en el que R^{123} representa -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u $-OR^{124}$ en el que R^{124} representa H o -alquilo (C_1-C_3);

- g representa 1, 2 o 3;
 h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en el que

R^{125} representa

- 4.4.a) H;
 4.4.b) -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u $-OR^{126}$ en el que R^{126} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
 4.4.c) $-SO_2R^{127}$ en el que R^{127} representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{128} en el que R^{128} representa H o alquilo (C_1-C_3);
 4.4.d) $-C(O)R^{129}$ en el que

R^{129} representa

- 4.4.d1) fenilo opcionalmente sustituido,
 4.4.d2) -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 4.4.d2.1) halógeno;
 4.4.d2.4) $-OR^{130}$ en el que R^{130} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 4.4.d2.5) $-NR^{131}R^{132}$ en el que R^{131} y R^{132} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{131} y R^{132} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{133} en el que R^{133}

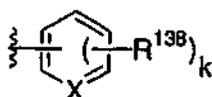
representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ en el que R¹³⁵ y R¹³⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³⁵ y R¹³⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³⁷ en el que R¹³⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en el que

X representa C o N;

R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.a1) halógeno;

4.5.a2) OR¹³⁹ en el que R¹³⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino;

4.5.a3) -NR¹⁴⁰R¹⁴¹ en el que R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{141a} en el que R^{141a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴² en el que R¹⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

4.5.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

4.5.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.b1) halógeno;

4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

R¹⁴⁴ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.c1) halógeno;

4.5.c2) OR¹⁴⁵ en el que R¹⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y

4.5.c3) NR¹⁴⁶R¹⁴⁷ en el que R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴⁸ en el que R¹⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.e) -C(O)-NR¹⁵⁰R¹⁵¹ en el que

R¹⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R¹⁵¹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.e1) halógeno;

4.5.e3) fenilo;

4.5.e4) -SO₂CH₃;

4.5.e5) -OR¹⁵² en el que R¹⁵² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.5.e6) -NR¹⁵³R¹⁵⁴ en el que R¹⁵³ y R¹⁵⁴ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁵³ y R¹⁵⁴ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener

opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁵⁵ en el que R¹⁵⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.f) -N(R¹⁵⁶)-C(O)-R¹⁵⁷ en el que

R¹⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R¹⁵⁷ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.f1) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.f2) OR¹⁵⁸ en el que R¹⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃), o

4.5.f3) NR¹⁵⁹R¹⁶⁰ en el que R¹⁵⁹ y R¹⁶⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁵⁹ y R¹⁶⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶¹ en el que R¹⁶¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.g) -SO₂NR¹⁶²R¹⁶³ en el que

R¹⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R¹⁶³ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.g1) halógeno;

4.5.g3) fenilo;

4.5.g4) -SO₂CH₃;

4.5.g5) -OR¹⁶⁴ en el que R¹⁶⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

4.5.g6) -NR¹⁶⁵R¹⁶⁶ en el que R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶⁷ en el que R¹⁶⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.h) -N(R¹⁶⁸)-SO₂-R¹⁶⁹ en el que

R¹⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R¹⁶⁹ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.h1) halógeno,

4.5.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.h3) OR¹⁷⁰ en el que R¹⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o

4.5.h4) NR¹⁷¹R¹⁷² en el que R¹⁷¹ y R¹⁷² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁷¹ y R¹⁷² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷³ en el que R¹⁷³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.i) -NR¹⁷⁴R¹⁷⁵ en el que R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{175a} en el que R^{175a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷⁶ en el que R¹⁷⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.j) halógeno;

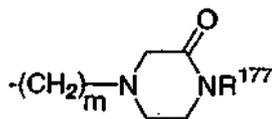
4.5.1) NO₂;

4.5.m) CN; o

4.5.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N; y

k representa 0, 1 o 2;

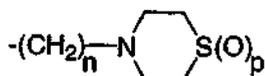
4.6)



en el que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

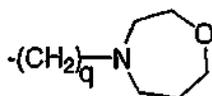


5 en el que

n representa 1, 2 o 3; y

p representa 0, 1 o 2;

4.8)



10 en el que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en el que

15 R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁷⁹ en el que R¹⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con halógeno;

20 4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃), que puede estar sustituido con halógeno u -OR¹⁸¹ en el que R¹⁸¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

25 4.9.d1) halógeno;

4.9.d2) fenilo opcionalmente sustituido;

4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

y

30 4.9.d5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ en el que R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{185a} en el que R^{185a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁸⁶ en el que R¹⁸⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

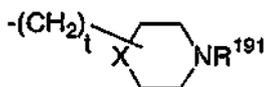
4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o

35 4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁹⁰ en el que R¹⁹⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

40 4.10)



en el que

R¹⁹¹ representa

- 5 4.10.a) H;
 4.10.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁹² en el que R¹⁹² representa H o alquilo (C₁-C₃);
 4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa fenilo o -alquilo (C₁-C₃), ambos de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno o -alquilo (C₁-C₃);
 10 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ en el que R¹⁹⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre
- 4.10.d1) halógeno;
 4.10.d2) fenilo;
 4.10.d4) OR¹⁹⁵ en el que R¹⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 15 4.10.d5) -NR¹⁹⁶R¹⁹⁷ en el que R¹⁹⁶ y R¹⁹⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{197a} en el que R^{197a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁹⁶ y R¹⁹⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁹⁸ en el que R¹⁹⁸
- 20 representa H o alquilo (C₁-C₃);
 4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ en el que R¹⁹⁹ representa alquilo (C₁-C₃); o
 4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ en el que cada uno de R²⁰⁰ y R²⁰¹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R²⁰⁰ y R²⁰¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR²⁰² en el que R²⁰²
- 25 representa H o alquilo (C₁-C₃); y

X representa O, S, S(O)₂, o NR²⁰³ en el que R²⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y t representa 0, 1 o 2;

- 30 4.11) halógeno; o
 4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización cuatro, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

35 R¹ representa

1.1) fenilo que puede tener opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 40 1.1.a1) halógeno;
 1.1.a2) OR⁵ en el que R⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

- 5 1.1.a3) $-NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o R^6 y R^7 pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^8
 en el que R^8 representa H o alquilo (C_1-C_3); y
 1.1.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;
- 1.1.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre
- 1.1.b1) halógeno;
- 10 1.1.c) OR^{10} en el que
 R^{10} representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C_3-C_6); o alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre
- 1.1.c1) halógeno;
 1.1.c2) OR^{11} en el que R^{11} representa H o alquilo (C_1-C_3); y
 15 1.1.c3) $NR^{12}R^{13}$ en el que R^{12} y R^{13} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{12} y R^{13} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{14} en el que R^{14} representa H o alquilo (C_1-C_3);
- 1.1.e) $-C(O)-NR^{16}R^{17}$ en el que
- 20 R^{16} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{17} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con
- 1.1.e1) halógeno;
 1.1.e5) $-OR^{18}$ en el que R^{18} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 25 1.1.e6) $-NR^{19}R^{20}$ en el que R^{19} y R^{20} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{19} y R^{20} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{21} en el que R^{21} representa H o alquilo (C_1-C_3);
- 1.1.f) $-N(R^{22})-C(O)-R^{23}$ en el que
- 30 R^{22} representa H o alquilo (C_1-C_3); y
 R^{23} representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4);
- 1.1.g) $-SO_2NR^{28}R^{29}$ en el que
- R^{28} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{29} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con:
- 35 1.1.g1) halógeno;
 1.1.g4) $-SO_2CH_3$;
 1.1.g5) $-OR^{30}$ en el que R^{30} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 40 1.1.g6) $-NR^{31}R^{32}$ en el que R^{31} y R^{32} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{31} y R^{32} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{33} en el que R^{33} representa H o alquilo (C_1-C_3);
- 1.1.h) $-N(R^{34})-SO_2-R^{35}$ en el que
- 45 R^{34} representa H o alquilo (C_1-C_3), y
 R^{35} representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con
- 1.1.h1) halógeno;
- 1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ en el que R^{40} y R^{41} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{42} en el que R^{42} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{40} y R^{41} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{43} en el que R^{43} representa H o alquilo (C_1-C_3);
 50 1.1.j) halógeno;

- 1.1.l) NO₂;
 1.1.m) CN; y
 1.1.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

5 ^o
 R¹ representa

1.2) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano; teniendo dicho heterociclo de R¹ opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

10 1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a1) halógeno;

1.2.a2) OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

15 1.2.a3) -NR⁴⁶R⁴⁷ en el que R⁴⁶ y R⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁴⁶ y R⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴⁸

en el que R⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

1.2.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

20 1.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno;

1.2.c) OR⁵⁰ en el que

R⁵⁰ representa H; fenilo; bencilo; -cicloalquilo (C₃-C₆); o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

25 1.2.c1) halógeno;

1.2.e) -C(O)-NR⁵⁶R⁵⁷ en el que

R⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁵⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

30 1.2.e1) halógeno; o

1.2.e5) -OR⁵⁸ en el que R⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.f) -N(R⁶²)-C(O)-R⁶³ en el que

R⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁶³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

35 1.2.g) -SO₂NR⁶⁸R⁶⁹ en el que

R⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁶⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.g1) halógeno; o

40 1.2.g5) -OR⁷⁰ en el que R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.h) -N(R⁷⁴)-SO₂-R⁷⁵ en el que

R⁷⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R⁷⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.h1) halógeno;

45 1.2.i) -NR⁸⁰R⁸¹ en el que R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{81a} en el que R^{81a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁸⁰ y R⁸¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸² en el que R⁸² representa H o alquilo (C₁-C₃);

- 1.2.j) halógeno;
 1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;
 1.2.1) NO₂;
 1.2.m) CN; y
 1.2.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

R² representa halógeno; -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;
 R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 3.1.a) -halógeno;
 3.1.c) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N, opcionalmente sustituido con halógeno o -alquilo (C₁-C₃);
 3.1.d) -CN;
 3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 3.1.e1) halógeno; o
 3.1.e4) OR⁸⁴ en el que R⁸⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

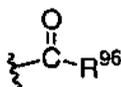
3.1.f) -cicloalquilo (C₃-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

R⁸⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R⁹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

- 3.1.g1) halógeno;
 3.1.g4) -SO₂CH₃;
 3.1.g5) -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 3.1.g7) R⁸⁹ y R⁹⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros aromático o no aromático que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁹⁵ en el que R⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.2)



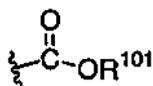
en el que

R⁹⁶ representa

- 3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 3.2.c) -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

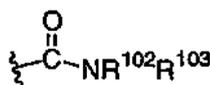
- 3.2.c1) halógeno; y
 3.2.c5) -OR⁹⁷ en el que R⁹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

3.3)



en el que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅);

3.4)



en el que

R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 5 3.4.a) halógeno;
 3.4.d) -S(O)₂CH₃; y
 3.4.e) OR¹⁰⁴ en el que -R¹⁰⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

3.7) halógeno; o
 3.8) -CN;

10 R⁴ representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

4.1.a) -cicloalquilo (C₃-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹⁰⁹ en el que R¹⁰⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

15 4.1.b) -halógeno;

4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.c1) halógeno;

4.1.c2) fenilo;

20 4.1.c4) OR¹¹¹ en el que R¹¹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.1.c5) -NR¹¹²R¹¹³ en el que R¹¹² y R¹¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹² y R¹¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹¹⁴ en el que R¹¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

25 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno y

R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.d1) halógeno;

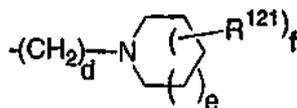
30 4.1.d2) -S(O)₂CH₃;

4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

35 4.1.d4) -NR¹¹⁸R¹¹⁹ en el que R¹¹⁸ y R¹¹⁹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹⁸ y R¹¹⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹²⁰ en el que R¹²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃); o

4.1.f) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

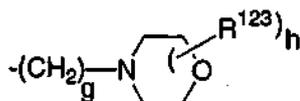
40 4.2)



en el que R¹²¹ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²² en el que R¹²² representa H o -alquilo (C₁-C₃);

45 d representa 1, 2 o 3;
 e representa 0 o 1;
 f representa 0, 1 o 2;

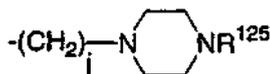
4.3)



en el que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

5 g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en el que

R¹²⁵ representa

10 4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
15 4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

4.4.d1) fenilo opcionalmente sustituido,
4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

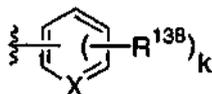
20 4.4.d2.1) halógeno;
4.4.d2.4) -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
4.4.d2.5) -NR¹³¹R¹³² en el que R¹³¹ y R¹³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³¹ y R¹³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener
25 opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³³ en el que R¹³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

30 4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ en el que R¹³⁵ y R¹³⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹³⁵ y R¹³⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹³⁷ en el que R¹³⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

35 j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en el que

40 X representa C o N;
R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.a1) halógeno;

- 4.5.a2) OR¹³⁹ en el que R¹³⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino;
- 4.5.a3) -NR¹⁴⁰R¹⁴¹ en el que R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{141a} en el que R^{141a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴² en el que R¹⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃); y
- 4.5.a4) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;
- 4.5.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre
- 4.5.b1) halógeno;
- 4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que
- R¹⁴⁴ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre
- 4.5.c1) halógeno;
- 4.5.c2) OR¹⁴⁵ en el que R¹⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y
- 4.5.c3) NR¹⁴⁶R¹⁴⁷ en el que R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴⁸ en el que R¹⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
- 4.5.e) -C(O)-NR¹⁵⁰R¹⁵¹ en el que
- R¹⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
- R¹⁵¹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con
- 4.5.e1) halógeno;
- 4.5.e3) fenilo;
- 4.5.e4) -SO₂CH₃;
- 4.5.e5) -OR¹⁵² en el que R¹⁵² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o
- 4.5.e6) -NR¹⁵³R¹⁵⁴ en el que R¹⁵³ y R¹⁵⁴ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁵³ y R¹⁵⁴ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁵⁵ en el que R¹⁵⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);
- 4.5.f) -N(R¹⁵⁶)-C(O)-R¹⁵⁷ en el que
- R¹⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
- R¹⁵⁷ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con
- 4.5.f1) fenilo opcionalmente sustituido,
- 4.5.f2) OR¹⁵⁸ en el que R¹⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃), o
- 4.5.f3) NR¹⁵⁹R¹⁶⁰ en el que R¹⁵⁹ y R¹⁶⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁵⁹ y R¹⁶⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶¹ en el que R¹⁶¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);
- 4.5.g) -SO₂NR¹⁶²R¹⁶³ en el que
- R¹⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
- R¹⁶³ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con
- 4.5.g1) halógeno;
- 4.5.g3) fenilo;
- 4.5.g4) -SO₂CH₃;
- 4.5.g5) -OR¹⁶⁴ en el que R¹⁶⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente

halógeno; o

4.5.g6) $-NR^{165}R^{166}$ en el que R^{165} y R^{166} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{165} y R^{166} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{167} en el que R^{167} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.h) $-N(R^{168})-SO_2-R^{169}$ en el que

R^{168} representa H o alquilo (C_1-C_3), y

R^{169} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

4.5.h1) halógeno,

4.5.h2) fenilo opcionalmente sustituido,

4.5.h3) OR^{170} en el que R^{170} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o

4.5.h4) $NR^{171}R^{172}$ en el que R^{171} y R^{172} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{171} y R^{172} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{173} en el que R^{173} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.i) $-NR^{174}R^{175}$ en el que R^{174} y R^{175} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{175a} en el que R^{175a} representa H o alquilo (C_1-C_3), o R^{174} y R^{175} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{176} en el que R^{176} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.5.j) halógeno;

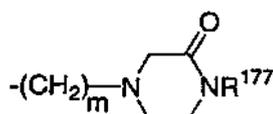
4.5.l) NO_2 ;

4.5.m) CN; o

4.5.n) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N; y

k representa 0, 1 o 2;

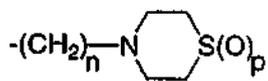
4.6)



en el que R^{177} representa H o -alquilo (C_1-C_3); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

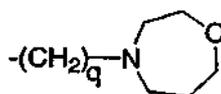


en el que

n representa 1, 2 o 3; y

p representa 0, 1 o 2;

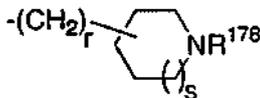
4.8)



en el que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en el que

5 R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁷⁹ en el que R¹⁷⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con halógeno;10 4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃), que puede estar sustituido con halógeno u -OR¹⁸¹ en el que R¹⁸¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.9.d1) halógeno;

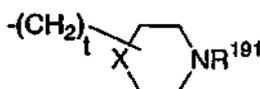
4.9.d2) fenilo opcionalmente sustituido;

4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y15 4.9.d5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ en el que R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{185a} en el que R^{185a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁸⁴ y R¹⁸⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁸⁶ en el que R¹⁸⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o25 4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁹⁰ en el que R¹⁹⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

30 4.10)



en el que

R¹⁹¹ representa

4.10.a) H;

35 4.10.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹⁹² en el que R¹⁹² representa H o alquilo (C₁-C₃);4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa fenilo o -alquilo (C₁-C₃), ambos de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno o -alquilo (C₁-C₃);40 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ en el que R¹⁹⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.10.d1) halógeno;

4.10.d2) fenilo;

4.10.d4) OR¹⁹⁵ en el que R¹⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y45 4.10.d5) -NR¹⁹⁶R¹⁹⁷ en el que R¹⁹⁶ y R¹⁹⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{197a} en el que R^{197a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁹⁶ y R¹⁹⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁹⁸ en el que R¹⁹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

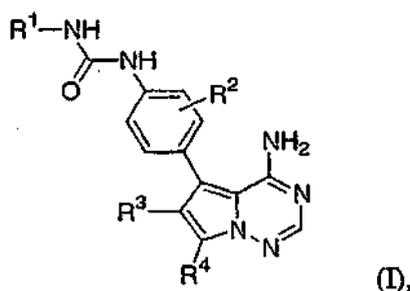
4.10.e) $-C(O)OR^{199}$ en el que R^{199} representa alquilo (C_1-C_3); o
 4.10.f) $-C(O)-NR^{200}R^{201}$ en el que cada uno de R^{200} y R^{201} representa independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{200} y R^{201} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{202} en el que R^{202} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

X representa O, S, $S(O)_2$, o NR^{203} en el que R^{203} representa H o -alquilo (C_1-C_3); y
 t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o
 4.12) $-CN$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización cinco, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

R^1 representa

1.1) fenilo que puede tener opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.a1) halógeno;

1.1.a2) OR^9 en el que R^9 representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.1.a3) $-NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno o R^6 y R^7 pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^8

en el que R^8 representa H o alquilo (C_1-C_3); y

1.1.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

1.1.b) -cicloalquilo (C_3-C_6) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.b1) halógeno;

1.1.c) OR^{10} en el que

R^{10} representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C_3-C_6); o alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.c1) halógeno;

1.1.c2) OR^{11} en el que R^{11} representa H o alquilo (C_1-C_3); y

1.1.c3) $NR^{12}R^{13}$ en el que R^{12} y R^{13} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{12} y R^{13} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{14} en el que R^{14} representa H o alquilo (C_1-C_3);

1.1.e) $-C(O)-NR^{16}R^{17}$ en el que

R^{16} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R^{17} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

1.1.e1) halógeno;

1.1.e5) -OR¹⁸ en el que R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.e6) -NR¹⁹R²⁰ en el que R¹⁹ y R²⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁹ y R²⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR²¹ en el que R²¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.f) -N(R²²)-C(O)-R²³ en el que

R²² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R²³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

1.1.g) -SO₂NR²⁸R²⁹ en el que

R²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R²⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con:

1.1.g1) halógeno;

1.1.g4) -SO₂CH₃;

1.1.g5) -OR³⁰ en el que R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.1.g6) -NR³¹R³² en el que R³¹ y R³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R³¹ y R³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR³³ en el que R³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.h) -N(R³⁴)-SO₂-R³⁵ en el que

R³⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R³⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.h1) halógeno;

1.1.i) -NR⁴⁰R⁴¹ en el que R⁴⁰ y R⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR⁴² en el que R⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁴⁰ y R⁴¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴³ en el que R⁴³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.j) halógeno;

1.1.l) NO₂;

1.1.m) CN; y

1.1.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

o
R¹ representa

1.2) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano; teniendo dicho heterociclo de R¹ opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a1) halógeno;

1.2.a2) OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.a3) -NR⁴⁶R⁴⁷ en el que R⁴⁶ y R⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁴⁶ y R⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴⁸

en el que R⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

1.2.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

1.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno;

1.2.c) OR⁵⁰ en el que

R⁵⁰ representa H; fenilo; bencilo; -cicloalquilo (C₃-C₆); o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.c1) halógeno;

1.2.e) -C(O)-NR⁵⁶R⁵⁷ en el que

5 R⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R⁵⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.e1) halógeno; o

1.2.e5) -OR⁵⁸ en el que R⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

10 1.2.f) -N(R⁶²)-C(O)-R⁶³ en el que

R⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁶³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

1.2.g) -SO₂NR⁶⁸R⁶⁹ en el que

15 R⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R⁶⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.g1) halógeno; o

1.2.g5) -OR⁷⁰ en el que R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

1.2.h) -N(R⁷⁴)-SO₂-R⁷⁵ en el que

20 R⁷⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R⁷⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.2.h1) halógeno;

25 1.2.i) -NR⁸⁰R⁸¹ en el que R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{81a} en el que R^{81a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁸⁰ y R⁸¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸² en el que R⁸² representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.2.j) halógeno;

30 1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;

1.2.l) NO₂;

1.2.m) CN; y

1.2.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

35 R² representa halógeno; -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) -halógeno;

3.1.b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, -alquilo (C₁-C₃), o -alcoxi (C₁-C₃),

40 3.1.c) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N, opcionalmente sustituido con halógeno o -alquilo (C₁-C₃),

3.1.d) -CN,

3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.1.e1) halógeno;

45 3.1.e2) fenilo opcionalmente sustituido;

3.1.e3) -S(O)₂CH₃;

3.1.e4) OR⁸⁴ en el que R⁸⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y

50 3.1.e5) -NR⁸⁵R⁸⁶ en el que R⁸⁵ y R⁸⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁸⁵ y R⁸⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸⁷

en el que R⁸⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.1.f) -cicloalquilo (C₃-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; o
3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

R⁸⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R⁹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

3.1.g1) halógeno;

3.1.g2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.1.g3) fenilo;

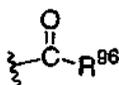
3.1.g4) -SO₂CH₃;

3.1.g5) -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.1.g6) -NR⁹²R⁹³ en el que R⁹² y R⁹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R⁹² y R⁹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁹⁴ en el que R⁹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃); o

3.1.g7) R⁸⁹ y R⁹⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros aromático o no aromático que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁹⁵ en el que R⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.2)



en el que

R⁹⁶ representa

3.2.a) H,

3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.2.c) -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.2.c1) halógeno;

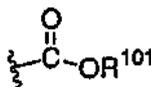
3.2.c2) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.2.c3) fenilo;

3.2.c5) -OR⁹⁷ en el que R⁹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o -mono- o di-alquilo (C₁-C₃)-amino; y

3.2.c6) -NR⁹⁸R⁹⁹ en el que R⁹⁸ y R⁹⁹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{99a} en el que R^{99a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁹⁸ y R⁹⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁰⁰ en el que R¹⁰⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.3)

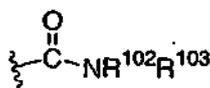


en el que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.3.a) halógeno; y

3.3.b) fenilo;

3.4)



en el que

R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 3.4.a) halógeno;
- 3.4.b) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;
- 3.4.c) fenilo;
- 3.4.d) -S(O)₂CH₃;
- 3.4.e) OR¹⁰⁴ en el que R¹⁰⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
- 3.4.f) -NR¹⁰⁵R¹⁰⁶ en el que R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S, y NR¹⁰⁷ en el que R¹⁰⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

- 3.7) halógeno; o
- 3.8) -CN;

R⁴ representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

4.1.b) -halógeno;

4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

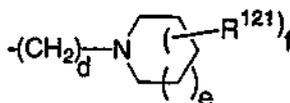
- 4.1.c1) halógeno; y
- 4.1.c5) -NR¹¹²R¹¹³ en el que R¹¹² y R¹¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹² y R¹¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹¹⁴ en el que R¹¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃); o

4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno y
 R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 4.1.d1) halógeno;
- 4.1.d2) -S(O)₂CH₃;
- 4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
- 4.1.d4) -NR¹¹⁸R¹¹⁹ en el que R¹¹⁸ y R¹¹⁹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹⁸ y R¹¹⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹²⁰ en el que R¹²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.2)

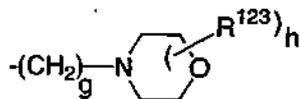


en el que R¹²¹ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

d representa 1, 2 o 3;

e representa 0 o 1;
f representa 0, 1 o 2;

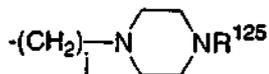
4.3)



5 en el que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



10 en el que

R¹²⁵ representa

4.4.a) H;

4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

15 4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

4.4.d1) fenilo opcionalmente sustituido,

20 4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.4.d2.1) halógeno; y

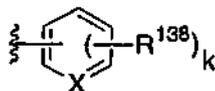
4.4.d2.4) -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₃); o

25 4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ en el que R¹³⁵ y R¹³⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



30 en el que

X representa C o N;
R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

35 4.5.a1) halógeno;

4.5.a2) OR¹³⁹ en el que R¹³⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.5.a3) -NR¹⁴⁰R¹⁴¹ en el que R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃), o R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴² en el que R¹⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃);

40

4.5.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.b1) halógeno;

4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

5 R¹⁴⁴ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.c1) halógeno;

4.5.c2) OR¹⁴⁵ en el que R¹⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

10 4.5.c3) NR¹⁴⁶R¹⁴⁷ en el que R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴⁸ en el que R¹⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.e) -C(O)-NR¹⁵⁰R¹⁵¹ en el que

15 R¹⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁵¹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.e1) halógeno; o

20 4.5.e6) -NR¹⁵³R¹⁵⁴ en el que R¹⁵³ y R¹⁵⁴ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁵³ y R¹⁵⁴ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁵⁵ en el que R¹⁵⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.f) -N(R¹⁵⁶)-C(O)-R¹⁵⁷ en el que

25 R¹⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
R¹⁵⁷ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

4.5.g) -SO₂NR¹⁶²R¹⁶³ en el que

R¹⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁶³ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.g1) halógeno; o

30 4.5.g6) -NR¹⁶⁵R¹⁶⁶ en el que R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶⁷ en el que R¹⁶⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

35 4.5.h) -N(R¹⁶⁸)-SO₂-R¹⁶⁹ en el que

R¹⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃), y
R¹⁶⁹ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.h1) halógeno; o

40 4.5.h4) NR¹⁷¹R¹⁷² en el que R¹⁷¹ y R¹⁷² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁷¹ y R¹⁷² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷³ en el que R¹⁷³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

45 4.5.i) -NR¹⁷⁴R¹⁷⁵ en el que R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{175a} en el que R^{175a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷⁶ en el que R¹⁷⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.j) halógeno;

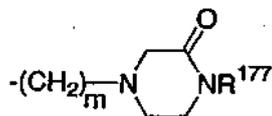
4.5.l) NO₂;

4.5.m) CN; o

4.5.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano; y

k representa 0, 1 o 2;

4.6)

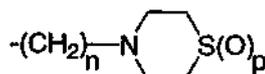


en el que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

5

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

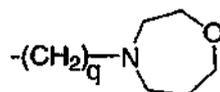


en el que

10

n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

4.8)

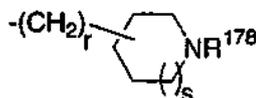


en el que

q representa 1, 2 o 3;

15

4.9)



en el que

R¹⁷⁸ representa

20

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃), que puede estar sustituido con halógeno;

4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

25

4.9.d1) halógeno; y

4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o

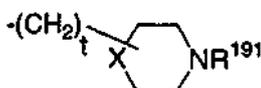
4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

30

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

4.10)



35

en el que

R¹⁹¹ representa

- 4.10.a) H;
 4.10.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;
 4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa fenilo o -alquilo (C₁-C₃), ambos de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno;
 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ en el que R¹⁹⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 4.10.d1) halógeno;
 4.10.d2) fenilo; y
 4.10.d4) OR¹⁹⁵ en el que R¹⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

- 4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ en el que R¹⁹⁹ representa alquilo (C₁-C₃); o
 4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ en el que cada uno de R²⁰⁰ y R²⁰¹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

X representa O, S, S(O)₂, o NR²⁰³ en el que R²⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y t representa 0, 1 o 2;

- 4.11) halógeno; o
 4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización seis, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

R¹ representa

1.1) fenilo que puede tener opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 1.1.a1) halógeno;
 1.1.a2) OR⁵ en el que R⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;
 1.1.a3) -NR⁶R⁷ en el que R⁶ y R⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno o R⁶ y R⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸
 en el que R⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
 1.1.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

1.1.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.b1) halógeno;

1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.c1) halógeno;

1.1.c2) OR¹¹ en el que R¹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
 1.1.c3) NR¹²R¹³ en el que R¹² y R¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 opcionalmente halógeno, o R¹² y R¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al
 que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de
 anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴ en el que R¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.e) -C(O)-NR¹⁶R¹⁷ en el que

R¹⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R¹⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.e1) halógeno;

1.1.e5) -OR¹⁸ en el que R¹⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente
 halógeno; o

1.1.e6) -NR¹⁹R²⁰ en el que R¹⁹ y R²⁰ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 opcionalmente halógeno, o R¹⁹ y R²⁰ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al
 que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de
 anillo seleccionado de entre O, S y NR²¹ en el que R²¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.f) -N(R²²)-C(O)-R²³ en el que

R²² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R²³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

1.1.g) -SO₂NR²⁸R²⁹ en el que

R²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R²⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con:

1.1.g1) halógeno;

1.1.g4) -SO₂CH₃;

1.1.g5) -OR³⁰ en el que R³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente
 halógeno; o

1.1.g6) -NR³¹R³² en el que R³¹ y R³² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 opcionalmente halógeno, o R³¹ y R³² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al
 que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de
 anillo seleccionado de entre O, S y NR³³ en el que R³³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.h) -N(R³⁴)-SO₂-R³⁵ en el que

R³⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R³⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

1.1.h1) halógeno;

1.1.i) -NR⁴⁰R⁴¹ en el que R⁴⁰ y R⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 opcionalmente halógeno u OR⁴² en el que R⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁴⁰ y R⁴¹ pueden formar,
 unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede
 contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴³ en el que R⁴³ representa
 H o alquilo (C₁-C₃);

1.1.j) halógeno;

1.1.l) NO₂;

1.1.m) CN; y

1.1.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

^o
 R¹ representa

1.2) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, piridina,
 pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano; teniendo dicho heterociclo de R¹ opcionalmente hasta
 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente de entre

1.2.a1) halógeno;

1.2.a2) OR⁴⁵ en el que R⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.a3) -NR⁴⁶R⁴⁷ en el que R⁴⁶ y R⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener
 opcionalmente halógeno, o R⁴⁶ y R⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que

están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁴⁸

en el que R⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃); y

1.2.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

5 1.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno;

1.2.c) OR⁵⁰ en el que

10 R⁵⁰ representa H; fenilo; bencilo; -cicloalquilo (C₃-C₆); o -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.c1) halógeno;

1.2.e) -C(O)-NR⁵⁶R⁵⁷ en el que

R⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁵⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

15 1.2.e1) halógeno; o

1.2.e5) -OR⁵⁸ en el que R⁵⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.f) -N(R⁶²)-C(O)-R⁶³ en el que

20 R⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃); y

R⁶³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

1.2.g) -SO₂NR⁶⁸R⁶⁹ en el que

R⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R⁶⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

25 1.2.g1) halógeno; o

1.2.g5) -OR⁷⁰ en el que R⁷⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

1.2.h) -N(R⁷⁴)-SO₂-R⁷⁵ en el que

R⁷⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R⁷⁵ representa fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

30 1.2.h1) halógeno;

1.2.i) -NR⁸⁰R⁸¹ en el que R⁸⁰ y R⁸¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{81a} en el que R^{81a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R⁸⁰ y R⁸¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR⁸² en el que R⁸² representa H o alquilo (C₁-C₃);

35 1.2.j) halógeno;

1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;

1.2.l) NO₂;

1.2.m) CN; y

40 1.2.n) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

R² representa halógeno; -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

45 3.1.a) -halógeno;

3.1.c) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N, opcionalmente sustituido con halógeno o -alquilo (C₁-C₃),

3.1.d) -CN,

50 3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.1.e1) halógeno; y

3.1.e4) OR^{84} en el que R^{84} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

3.1.f) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; o

3.1.g) $-NR^{89}R^{90}$ en el que

5

R^{89} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{90} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con

3.1.g1) halógeno;

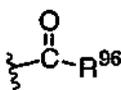
3.1.g4) $-SO_2CH_3$;

3.1.g5) $-OR^{91}$ en el que R^{91} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; o

10

3.1.g7) R^{89} y R^{90} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros aromático o no aromático que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{95} en el que R^{95} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.2)



15

en el que

R^{96} representa

3.2.b) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; o

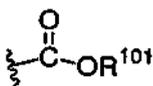
3.2.c) -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

20

3.2.c1) halógeno; y

3.2.c5) $-OR^{97}$ en el que R^{97} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

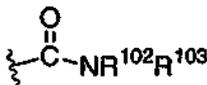
3.3)



25

en el que R^{101} representa H o -alquilo (C_1-C_5);

3.4)



en el que

30

R^{102} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{103} representa H o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.4.a) halógeno;

3.4.d) $-S(O)_2CH_3$; y

35

3.4.e) OR^{104} en el que R^{104} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

3.6) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano;

3.7) halógeno; o

3.8) $-CN$;

40

R^4 representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

4.1.b) -halógeno;

4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

5 4.1.c1) halógeno; y

4.1.c5) -NR¹¹²R¹¹³ en el que R¹¹² y R¹¹³ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹² y R¹¹³ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹¹⁴ en el que R¹¹⁴ representa H o alquilo (C₁-C₃); o

10 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno y

R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

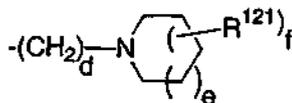
15 4.1.d1) halógeno;

4.1.d2) -S(O)₂CH₃;

4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

20 4.1.d4) -NR¹¹⁸R¹¹⁹ en el que R¹¹⁸ y R¹¹⁹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹¹⁸ y R¹¹⁹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹²⁰ en el que R¹²⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.2)



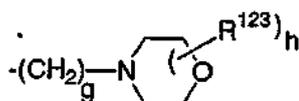
25 en el que R¹²¹ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

d representa 1, 2 o 3;

e representa 0 o 1;

f representa 0, 1 o 2;

4.3)

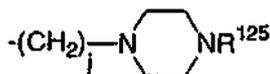


30 en el que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

g representa 1, 2 o 3;

h representa 0, 1 o 2;

4.4)



35 en el que

R¹²⁵ representa

4.4.a) H;

4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

40 4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

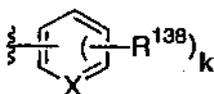
4.4.d1) fenilo opcionalmente sustituido,
 4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

5 4.4.d2.1) halógeno; y
 4.4.d2.4) -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₃); o
 4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ en el que R¹³⁵ y R¹³⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

10 j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en el que

15 X representa C o N;
 R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

20 4.5.a1) halógeno;
 4.5.a2) OR¹³⁹ en el que R¹³⁹ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 4.5.a3) -NR¹⁴⁰R¹⁴¹ en el que R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃), o R¹⁴⁰ y R¹⁴¹ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴² en el que R¹⁴² representa H o alquilo (C₁-C₃);

25 4.5.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.b1) halógeno;

4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

30 R¹⁴⁴ representa H; fenilo; bencilo; cicloalquilo (C₃-C₆); o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

35 4.5.c1) halógeno;
 4.5.c2) OR¹⁴⁵ en el que R¹⁴⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
 4.5.c3) NR¹⁴⁶R¹⁴⁷ en el que R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁴⁶ y R¹⁴⁷ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁴⁸ en el que R¹⁴⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.e) -C(O)-NR¹⁵⁰R¹⁵¹ en el que

40 R¹⁵⁰ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R¹⁵¹ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

45 4.5.e1) halógeno; o
 4.5.e6) -NR¹⁵³R¹⁵⁴ en el que R¹⁵³ y R¹⁵⁴ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁵³ y R¹⁵⁴ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁵⁵ en el que R¹⁵⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.f) -N(R¹⁵⁶)-C(O)-R¹⁵⁷ en el que

R¹⁵⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃); y
 R¹⁵⁷ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄);

4.5.g) -SO₂NR¹⁶²R¹⁶³ en el que

R¹⁶² representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
 R¹⁶³ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.g1) halógeno; o

4.5.g6) -NR¹⁶⁵R¹⁶⁶ en el que R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁶⁵ y R¹⁶⁶ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁶⁷ en el que R¹⁶⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.h) -N(R¹⁶⁸)-SO₂-R¹⁶⁹ en el que

R¹⁶⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃), y

R¹⁶⁹ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con

4.5.h1) halógeno; o

4.5.h4) NR¹⁷¹R¹⁷² en el que R¹⁷¹ y R¹⁷² son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno, o R¹⁷¹ y R¹⁷² pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷³ en el que R¹⁷³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.i) -NR¹⁷⁴R¹⁷⁵ en el que R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR^{175a} en el que R^{175a} representa H o alquilo (C₁-C₃), o R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR¹⁷⁶ en el que R¹⁷⁶ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.5.j) halógeno;

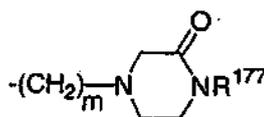
4.5.l) NO₂;

4.5.m) CN; o

4.5.n) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imadazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano; y

k representa 0, 1 o 2;

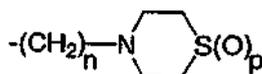
4.6)



en el que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

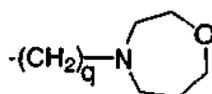


en el que

n representa 1, 2 o 3; y

p representa 0, 1 o 2;

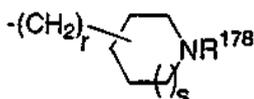
4.8)



en el que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



5

en el que

R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

10 4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃), que puede estar sustituido con halógeno;

4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa fenilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.9.d1) halógeno; y

15 4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

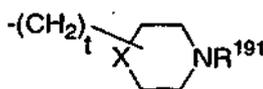
4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o

4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

20 r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

4.10)



en el que

25 R¹⁹¹ representa

4.10.a) H;

4.10.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

30 4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa fenilo o -alquilo (C₁-C₃), ambos de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno;

4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ en el que R¹⁹⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.10.d1) halógeno;

4.10.d2) fenilo; y

35 4.10.d4) OR¹⁹⁵ en el que R¹⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ en el que R¹⁹⁹ representa alquilo (C₁-C₃); o

4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ en el que cada uno de R²⁰⁰ y R²⁰¹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

40 X representa O, S, S(O)₂, o NR²⁰³ en el que

R²⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

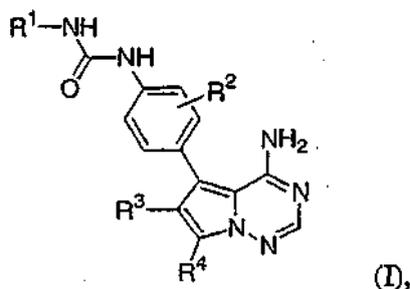
t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o

4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización siete, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



en el que

5 R¹ representa

1.1) fenilo que puede tener opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

10 1.1.a1) halógeno;

1.1.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.b1) halógeno;

1.1.c) OR¹⁰ en el que

15 R¹⁰ representa H, o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.1.c1) halógeno;

1.1.i) -NR⁴⁰R⁴¹ en el que R⁴⁰ y R⁴¹ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

20 1.1.j) halógeno;

1.1.l) NO₂; y

1.1.m) CN;

o
R¹ representa

25 1.2) un heterociclo aromático de 5-6 miembros seleccionado de entre tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, y tiofeno; teniendo dicho heterociclo de R¹ opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

30 1.2.a1) halógeno; y

1.2.a4) un imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno, o furano;

1.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.b1) halógeno;

35 1.2.c) OR⁵⁰ en el que

R⁵⁰ representa -alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.c1) halógeno;

- 1.2.i) $-NR^{80}R^{81}$ en el que R^{80} y R^{81} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;
 1.2.j) halógeno;
 1.2.k) fenilo opcionalmente sustituido;
 1.2.l) NO_2 ; y
 1.2.m) CN;

R^2 representa halógeno o -alquilo (C_1-C_5);
 R^3 representa

3.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

- 3.1.a) -halógeno;
 3.1.d) -CN; o
 3.1.e) $-OR^{83}$ en el que R^{83} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

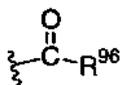
3.1.e1) halógeno;

3.1.g) $-NR^{89}R^{90}$ en el que

R^{89} representa H; y

R^{90} representa -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con $-OR^{91}$ en el que R^{91} representa H o alquilo (C_1-C_3);

3.2)

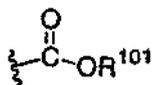


en el que

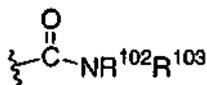
R^{96} representa

- 3.2.b) -cicloalquilo (C_3-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; o
 3.2.c) -alquilo (C_1-C_5);

3.3)



en el que R^{101} representa H o -alquilo (C_1-C_5);
 3.4)



en el que

R^{102} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

R^{103} representa H o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

3.4.a) halógeno;

- 3.6) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isoxazol e isotiazol;
 3.7) halógeno; o
 3.8) -CN;

R^4 representa

4.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

4.1.b) -halógeno;

4.1.c) $-OR^{110}$ en el que R^{110} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.c1) halógeno; o

5 4.1.d) $-NR^{115}R^{116}$ en el que

R^{115} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, y

R^{116} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

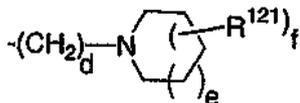
4.1.d1) halógeno;

10 4.1.d3) OR^{117} en el que R^{117} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno; y

4.1.d4) $-NR^{118}R^{119}$ en el que R^{118} y R^{119} son independientemente H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno, o R^{118} y R^{119} pueden formar, unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 - 6 miembros que puede contener opcionalmente un miembro de anillo seleccionado de entre O, S y NR^{120} en el que R^{120} representa H o alquilo (C_1-C_3);

15

4.2)



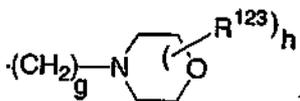
en el que R^{121} representa -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

20 d representa 1, 2 o 3;

e representa 0 o 1;

f representa 0, 1 o 2;

4.3)

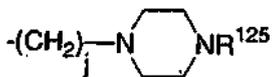


25 en el que R^{123} representa -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

g representa 1, 2 o 3;

h representa 0, 1 o 2;

4.4)



30 en el que

R^{125} representa

4.4.a) H;

4.4.b) -alquilo (C_1-C_3);

35 4.4.c) $-SO_2R^{127}$ en el que R^{127} representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C_1-C_3);

4.4.d) $-C(O)R^{129}$ en el que

R^{129} representa

4.4.d2) -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente

4.4.d2.4) $-OR^{130}$ en el que R^{130} representa H o alquilo (C_1-C_3);

4.4.d3) $-OR^{134}$ en el que R^{134} representa alquilo (C_1-C_3); o

40 4.4.d4) $NR^{135}R^{136}$ en el que R^{135} y R^{136} son independientemente H o (C_1-C_3); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)

en el que

X representa C o N;
R¹³⁸ representa

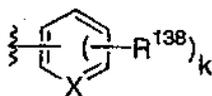
5 4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.5.a1) halógeno;

4.5.b) -cicloalquilo (C₃-C₆) que puede tener opcionalmente hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

10 4.5.b1) halógeno;

4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que



R¹⁴⁴ representa H, o alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

15 4.5.c1) halógeno;

4.5.i) -NR¹⁷⁴R¹⁷⁵ en el que R¹⁷⁴ y R¹⁷⁵ son independientemente H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

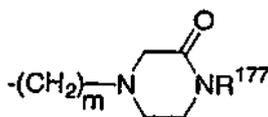
4.5.j) halógeno;

4.5.l) NO₂; o

20 4.5.m) CN; y

k representa 0, 1 o 2;

4.6)

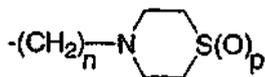


en el que

25 R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

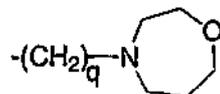
4.7)



en el que

30 n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

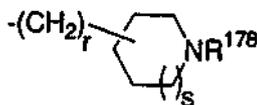
4.8)



en el que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en el que

5 R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.b) -alquilo (C₁-C₃);

4.9.c) -SO₂R¹⁸⁰ en el que R¹⁸⁰ representa -alquilo (C₁-C₃);

10 4.9.d) -C(O)R¹⁸² en el que R¹⁸² representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.9.d4) OR¹⁸³ en el que R¹⁸³ representa H o alquilo (C₁-C₃);

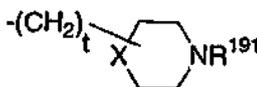
4.9.e) -C(O)OR¹⁸⁷ en el que R¹⁸⁷ representa alquilo (C₁-C₃); o

4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

15 r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

4.10)



en el que

20 R¹⁹¹ representa

4.10.a) H;

4.10.b) -alquilo (C₁-C₃);

4.10.c) -SO₂R¹⁹³ en el que R¹⁹³ representa -alquilo (C₁-C₃);

25 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ en el que R¹⁹⁴ representa alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.10.d4) OR¹⁹⁵ en el que R¹⁹⁵ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ en el que R¹⁹⁹ representa alquilo (C₁-C₃); o

4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ en el que cada uno de R²⁰⁰ y R²⁰¹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

30 X representa O, S, S(O)₂, o NR²⁰³ en el que R²⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

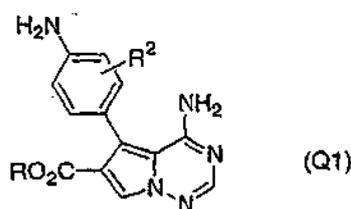
t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o

4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Un producto intermedio que es útil en la síntesis de los compuestos de la presente divulgación tiene la fórmula general que se muestra en lo sucesivo como Q1

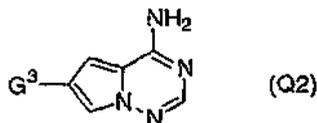


en el que

R representa H o alquilo (C₁-C₅); y

R² representa halógeno; -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno.

5 Un segundo producto intermedio que es útil en la síntesis de los compuestos de la presente divulgación tiene la fórmula general que se muestra en lo sucesivo como Q2



en el que

G³ representa halógeno, alquilo (C₁-C₅), -CN, -C(O)O-cicloalquilo (C₁-C₅), o -C(O)H.

Definiciones

10 Cuando se usa en el presente documento la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que significa también un único compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

15 Los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y de la naturaleza de los diferentes sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En algunos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes sobre un anillo también pueden estar presentes en forma cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluidos los enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente divulgación. Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseada. Los isómeros y los estereoisómeros puros o parcialmente purificados, separados o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente divulgación también están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación. La purificación y la separación de estos materiales pueden lograrse mediante las técnicas convencionales conocidas en la materia.

25 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base con actividad óptica o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos con actividad óptica entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de los isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, elegida en una forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral apropiadas se fabrican por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas pueden seleccionarse de manera rutinaria. También son útiles las preparaciones enzimáticas, con o sin derivación. Los compuestos con actividad óptica de la presente divulgación del mismo modo pueden obtenerse por síntesis quiral usando materiales de partida con actividad óptica.

40 La presente invención también se refiere a las formas útiles de los compuestos tal como se describe en el presente documento, tales como pueden ser sales farmacéuticamente aceptables, co-precipitados, metabolitos, hidratos, solvatos y profármacos de todos los compuestos de los ejemplos. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente divulgación. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas que se obtienen mediante la reacción del compuesto principal, funcionando como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las cuales el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y cloro. Los expertos en la técnica además reconocerán que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de los diversos procedimientos conocidos. De otro modo, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo de los compuestos ácidos de la presente divulgación se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente divulgación con la base apropiada a través de varios procedimientos conocidos.

- Las sales representativas de los compuestos de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas por medios bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.
- Las sales de base incluyen sales de metal alcalino tales como las sales de potasio y sodio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden estar cuaternizados con tales agentes como haluros de alquilo inferior como puede ser cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como dimetil, dietil, y dibutilsulfato; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.
- El término "solvatos" para los fines de la presente divulgación son aquellas formas de los compuestos que coordinan con moléculas de disolvente para formar un complejo en el estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que el disolvente es agua.
- El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene generalmente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono, que representa a modo ilustrativo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, terc-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos de C₃-C₆, que representa a modo ilustrativo ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono y unido por un átomo de oxígeno, que representa a modo ilustrativo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi. Los términos "alcoxi" y "alquiloxi" con frecuencia se usan como sinónimos.
- El término "alquilamino" se refiere a un radical amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (independientemente seleccionados), que representa a modo ilustrativo, metilamino etilamina, *n*-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*t*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino.
- El término "alquilaminocarbonilo" se refiere a un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (independientemente seleccionados), que representa a modo ilustrativo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terc-butilamino-carbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo, *n*-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilamino carbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-*t*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino-carbonilo y *N*-*n*-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.
- El término "alquilaminosulfonilo" se refiere a un radical aminosulfonilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (independientemente seleccionados) sobre el resto amino, que representa a modo ilustrativo, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, *n*-pentilaminosulfonilo, *n*-hexilaminosulfonilo, *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminosulfonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilaminosulfonilo, *N*-*t*-butil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentilaminosulfonilo y *N*-*n*-hexil-*N*-metilaminosulfonilo.
- El término "alquilsulfonilamino" se refiere a un radical sulfonilamino que tiene un sustituyente alquilo sobre el resto sulfonilamino, que representa a modo ilustrativo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, *n*-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, terc-butil-sulfonilamino, *n*-pentilsulfonilamino y *N*-hexilsulfonilamino.
- El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un radical carbonilo que está sustituido con un radical alcoxi, que representa a modo ilustrativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, *n*-pentoxicarbonilo y *n*-hexoxicarbonilo.
- El término "alcoxicarbonilamino" se refiere a un radical carbonilamino que está sustituido con un radical alcoxi sobre el resto carbonilo, que representa a modo ilustrativo metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *n*-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, *n*-pentoxicarbonilamino y *n*-hexoxicarbonilamino.
- El término "heteroarilo" se refiere a un radical mono- o bicíclico que tiene de 5 a 10 o 5 o 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual es aromático por lo

menos en un anillo. Este puede estar unido a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. Si este representa un biciclo, en el que un anillo es aromático y el otro no lo es, puede estar unido a cualquier anillo. Ejemplos ilustrativos de estos grupos son los grupos tiofeno, furano, pirrol, tiazol, oxazol, imidazol, piridina, pirimidina, piridazina, indol, indazol, benzofurano, benzotiofeno, quinolina e isoquinolina.

5 La expresión que indica un heterociclo aromático de 5-6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S se pretende que haga referencia a heterociclos aromáticos tales como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, triazol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, un oxadiazol, 1,3,2-dioxazol, 1,2,5-oxatiazol, 1,2-pirona, 1,4-pirona, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, una triazina, o- y p-isoxazinas, 1,2,5-oxatiazina, 1,2,4-oxadiazina y similares.

10 La expresión que indica un heterociclo bicíclico de 8-10 miembros de anillo en el que por lo menos un anillo es aromático y contiene hasta 3 restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, N → O, O y S y cualquier anillo no aromático de dicho heterociclo bicíclico opcionalmente contiene hasta 3 restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en, O, S, S(O), S(O)₂ y NR, se pretende que haga referencia a heterociclos bicíclicos en los cuales por lo menos un anillo es un heterociclo aromático de 5-6 miembros como ya se describió, el cual esta fusionado a un segundo anillo que puede ser aromático o no aromático. Cuando este segundo anillo es aromático, este puede también opcionalmente contener hasta 3 restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, N→O, O y S y cuando este segundo anillo no es aromático, puede, opcionalmente, contener hasta 3 restos independientemente seleccionados de, O, S, S(O), S(O)₂ y NR.

20 El término "heterociclilo", se refiere a un anillo heterocíclico mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 8 o de 5 a 6 átomos de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o heterogrupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, CO, SO y SO₂, tales como tetrahidrofuran-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo o perhidroacepinilo. Este puede estar unido a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo.

Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

25 Un carbociclo bicíclico de 9-10 miembros de anillo en el cual por lo menos un anillo es aromático es un compuesto tal como indeno, isoindeno y tetrahidronaftaleno.

La expresión que establece que un grupo alquilo o alcoxi puede, opcionalmente, portar halógeno o puede estar sustituido con halógeno significa que el grupo puede portar uno o más halógenos, hasta perhalo.

30 La expresión que menciona que en un grupo -NRR, los dos grupos R pueden estar unidos y tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros que puede, opcionalmente, contener un miembro de anillo seleccionado de O, S, y NR^X, en el que R^X representa H o alquilo (C₁-C₃), se pretende que indique la formación de grupos tales como pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

35 La expresión que indica que dos grupos sustituyentes de un resto amino terciario pueden estar unidos y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros aromático o no aromático que puede, opcionalmente, contener un miembro de anillo seleccionado de O, S, y NR se pretende que indique la posibilidad de formar heterociclos que contienen N de 5-6 miembros como pueden ser pirrol, pirazol, piperazina, morfolina, piperidina, imidazol, pirrolidona, imidazolideno, y similares.

Cuando NR está indicado como parte de un heterociclo, esto significa que el átomo de N es el miembro de anillo y R es un sustituyente.

40 La expresión que indica que un heteroaromático de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S, y N se pretende que haga referencia a los grupos tales como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, isoxazina y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico mono- a tricíclico el cual es aromático por lo menos en un anillo, que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, representando como ejemplo fenilo, naftilo y fenantranilo.

45 El término "fenilo sustituido" se refiere a un radical fenilo que tiene uno o más (pero normalmente no más de tres) grupos independientemente seleccionados de halógeno; alquilo tal como alquilo (C₁-C₃); alcoxi tal como O-alquilo (C₁-C₃); CN; cicloalquilo; heteroarilo; heterociclilo; amino; alquilamino; tal como mono- o di-alquilamino (C₁-C₃), acilamino en el que por ejemplo el grupo acilo es -C(O)alquilo (C₁-C₃), o -C(O)fenil-alcoxicarbonilo; CN; NO₂; alquinilo; alquenilo; C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo (C₁-C₃); C(O)N((alquilo (C₁-C₃))₂); C(O)NH-fenilo; -NHC(O)NH₂; alquilaminosulfonilo; alquilsulfonilamino; y alcoxicarbonilamino, y en estos grupos, los grupos alquilo y fenilo pueden además estar sustituidos con halógeno.

50 El término que indica que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno significa que el grupo fenilo opcionalmente puede portar uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo y yodo, hasta un máximo de perhalo, pero normalmente no más de tres de estos grupos.

El término que indica que un grupo cicloalquilo puede, opcionalmente, portar halógeno o alcoxi se pretende que indique que el grupo cicloalquilo puede ser portador de uno o más sustituyentes halógeno, hasta perhalo, y/o puede portar uno o más grupos alcoxi, generalmente hasta un máximo de tres.

5 El experto en la técnica comprenderá que cuando dos heteroátomos están unidos a un solo átomo de carbono alifático, el material resultante normalmente es no estable. Por consiguiente, en la presente divulgación, cuando un grupo alifático porta dos sustituyentes que contienen heteroátomo (tal como amino y alcoxi, por ejemplo) en el que los heteroátomos están unidos al grupo alifático, tales como sustituyentes que contienen heteroátomo generalmente necesitarán estar ubicados en átomos de carbono diferentes del material alifático.

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

Un grupo carbonilo está indicado como C=O en una estructura o subestructura química, o por C(O) en una fórmula escrita.

15 Cuando se nombra un grupo funcional de múltiples unidades enumerando las unidades constituyentes, la unidad terminal se menciona en primer lugar, después la unidad adyacente, etc. Un ejemplo de este estilo de nomenclatura sería "alquilfenilo", el cual indica un grupo alquilo ubicado sobre un grupo fenilo, el cual a su vez está conectado al resto de la molécula. Por el contrario, el término "fenilalquilo" indicaría un grupo fenilo ubicado sobre un grupo alquilo que a su vez está conectado al resto de la molécula. Otro ejemplo sería "cicloalquilalquilo", el cual indica un grupo cicloalquilo conectado a un grupo alquilo que a su vez está conectado al resto de la molécula.

20 En este documento, para propósitos de simplicidad, los nombres de los grupos sustituyentes generalmente (pero no siempre) se dan como nombres de los compuestos precursores en lugar de usar nomenclatura que indique su estado como sustituyentes. Por tanto, por ejemplo, si un sustituyente en un compuesto de la presente divulgación fuera un anillo de piridina, generalmente se denominaría un sustituyente "piridina, en lugar de denominarse grupo "piridilo". Cuando no se emplea la nomenclatura que indica el estado como un sustituyente, y un sustituyente es nombrado en términos de su precursor, su estado como sustituyente se hará evidente a partir del contexto.

25 Las sales de los compuestos identificados en el presente documento pueden obtenerse aislando los compuestos como sales de clorhidrato, preparadas por tratamiento de la base libre con HCl anhidro en un disolvente apropiado, tal como THF. En general, una sal deseada de un compuesto de la presente divulgación puede prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de un compuesto por medios bien conocidos en la técnica. O bien, una sal deseada puede prepararse haciéndose reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico apropiado y aislando la sal así formada. Estos procedimientos son convencionales y serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

35 Si se usan como compuestos activos, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente se aíslan en forma más o menos pura, es decir, más o menos libre de residuos del procedimiento sintético. El grado de pureza puede determinarse por procedimientos conocidos para el químico o farmacéutico (véase especialmente Remingtons Pharmaceutical Science, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Eno). Preferentemente, los compuestos tienen más de un 99 % de pureza (p/p) mientras que es posible emplear purezas de más del 95 %, 90 % u 85 % si es necesario.

40 A lo largo de este documento, para propósitos de simplicidad, se da preferencia al uso de los términos sobre los términos en plural, pero generalmente pretenden incluir los términos en plural si no se establece de otro modo.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un espectro de actividad farmacológica y farmacocinética útil, no predecible. Por tanto, estos son apropiados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos en seres humanos y animales.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

45 La presente divulgación se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente divulgación. Estas composiciones pueden usarse para obtener el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluido un ser humano, que necesita de tratamiento para el estado o la enfermedad particular. Por tanto, la presente divulgación incluye composiciones farmacéuticas que están compuestas de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente divulgación. Un vehículo farmacéuticamente aceptable preferentemente es un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad efectiva del principio activo de modo que cualquier efecto lateral imputable al vehículo no vicia los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto preferentemente es aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre el estado particular que se esté tratando. Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptados para su uso farmacéutico bien conocidos en la técnica usando cualquiera de las formas unitarias de dosificación tradicionales, eficaces que

incluye, por ejemplo, preparaciones para liberación inmediata, lenta y retardada en el tiempo, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

5 Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, masas fundidas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que pueden ser de tipo de gelatina dura o blanda ordinarias que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

10 En otra realización, a los compuestos de la presente divulgación puede darse forma de comprimidos con las bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes como tales goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes propuestos para ayudar a la rotura y disolución del comprimido tras la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma de guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados para mejorar el flujo de la granulación de comprimidos y para prevenir la adhesión del material de comprimidos a las superficies de las matrices y punzones de la maquina de comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, colorantes, tintes y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para su uso en las formas de dosificación líquida oral incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y polietilnalcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Otros materiales diversos pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos.

25 Los polvos y gránulos dispersables son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Estos proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes apropiados y los agentes de suspensión se muestran a modo de ejemplo por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente también pueden estar presentes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación 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 apropiados pueden ser: (1) gomas naturales tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina, y (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, (4) productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilen sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

40 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como puede ser, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o 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 pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, y conservante, tal como metil y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

45 Los compuestos de la presente divulgación también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezclas de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa, acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, glicerol cetales tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-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 agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

55 A modo ilustrativo, los aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente divulgación son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de

5 metales alcalinos, de amonio y trietanolamina de ácidos grasos y detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetilalquilamonio, haluro de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquil, aril y olefinsulfonatos, alquil, olefina, éter y monoglicérido sulfatos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-amino-propionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

10 Las composiciones originales de la presente divulgación normalmente contendrán desde aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Los conservantes y tampones también pueden usarse ventajosamente. Para llevar al mínimo o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, tales composiciones pueden contener agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en tal formulación preferentemente abarca desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el HLB deseado.

15 A modo ilustrativo, los agentes tensioactivos que se usan en las formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitano, por ejemplo monooleato de sorbitano y los aductos de peso molecular superior de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con polietilenglicol.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables, estériles. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes apropiados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser un fosfátido natural tal como lecitina, un producto de la condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de la condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, un producto de la condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un exitol como monooleato de polioxietilén sorbitol o un producto de la condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y anhídrido hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilén sorbitano.

30 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, aceptado para uso parenteral. Los diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean tradicionalmente como disolvente o medios de suspensión. Para este propósito, es posible emplear cualquier aceite fijo, insípido que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse en la preparación de inyectables.

35 Una composición de la presente divulgación también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado que sea sólido a las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

40 Otra formulación que se emplea en los procedimientos de la presente divulgación emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades reguladas. La construcción y el uso de los parches transdérmicos para el suministro de los agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Los Estados Unidos N° 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Tales parches pueden ser construidos para el suministro continuo, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

45 Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, microesferas poliméricas y gel polimérico que son bien conocidas en la técnica.

50 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente a través de un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de los dispositivos para administración mecánica para el suministro de los agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter para el suministro del fármaco en el sistema ventricular del paciente para derivar la barrera hematoencefálica. Un sistema de suministro implantable como este, usado para el transporte de agentes a las regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de Los Estados Unidos N° 5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991.

55 Las composiciones de la presente divulgación también pueden contener otros ingredientes de mezcla farmacéuticamente aceptables, convencionales, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseado. Pueden usarse procedimientos convencionales para la preparación de tales composiciones en las 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 por referencia: Powell, M. F. y col., "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 col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51 (4), 166 - 171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que pueden usarse como sea apropiado para formular la composición para su vía de administración propuesta incluyen:

- 10 **agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico).
- agentes alcalinizantes** (los 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);
- adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, celulosa en polvo y carbón activado);
- 15 **propelentes para aerosol** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃) ;
- agentes para el desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón);
- conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparebena, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- 20 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, feniletanol, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicérol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);
- 25 **materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tampón** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado);
- 30 **agentes portadores** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan 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 bacteriostática de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, edetato disodio y ácido edético);
- 35 **colorantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, FD & C rojo N° 3, FD & C rojo N° 20, FD & C amarillo N° 6, FD & C azul N°2, D & C verde N° 5, D & C anaranjado N° 5, D & C rojo N°8, caramelo y rojo óxido férrico);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);
- 40 **agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, gelatina y ftalato acetato de celulosa);
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigadores** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);
- 45 **aceites** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de pomada** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrófilo, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosa);

- mejoradores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, monohidroxi- o polihidroxi-alcoholes, 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);
- 5 **plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan 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);
- 10 **agentes de rigidización** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y monopalmitato de sorbitano);
- 15 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- 20 **antiadherentes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);
- aglutinantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- 25 **diluyentes de comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón)
- agentes para el recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato acetato de celulosa y goma laca);
- 30 **excipientes para la compresión directa de los comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato dibásico de calcio);
- disgregantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilin potasio, polivinil pirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato almidón de sodio y almidón);
- 35 **agentes deslizantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);
- opacantes de comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);
- 40 **agentes pulidores de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de carnaúba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);
- agentes de tonicidad** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);
- 45 **agentes aumentadores de la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetileno oxictanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de sorbitol polioxietileno y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación pueden ilustrarse tal como sigue:

Solución estéril IV: una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente divulgación puede prepararse usando agua inyectable, estéril, 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 IV durante aproximadamente 60 minutos.

5 **Polvo liofilizado para administración IV:** una preparación estéril puede prepararse con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, la cual además se diluye con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2-0,4 mg/ml y se administra o bien en bolo IV o bien por infusión IV durante 15-60 minutos.

10 **Suspensión intramuscular:** la siguiente solución o suspensión puede prepararse, para inyección intramuscular:

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

50 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de Tween 80

15 9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico.

Cápsulas de cubierta dura: una gran cantidad de cápsulas unitarias se preparan llenando cápsulas de gelatina dura de 2 piezas convencionales cada una con 100 mg del principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

20 **Cápsulas de gelatina blanda:** una mezcla del principio activo en un aceite comestible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva se prepara y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contengan 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo puede estar disuelto en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de fármacos miscibles en agua.

25 **Comprimidos:** una gran cantidad de comprimidos se preparan por los procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación sea 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados pueden aplicarse para aumentar la palatabilidad, mejorar la apariencia y la estabilidad o retardar la absorción.

30 **Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata:** estas son formas de dosificación oral sólidas, preparadas por los procesos tradicionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y el suministro del fármaco. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene el ingrediente como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en tabletas o caplets sólidas por secado por congelación y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos medicinales pueden ser comprimidos con azúcares viscoelásticas y termoelásticas y polímeros o compuestos efervescentes para producir matrices porosas destinadas para la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos:

La presente divulgación se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente divulgación y las composiciones de esta para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos pueden usarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o producir apoptosis. Este procedimiento consiste en administrar a un mamífero que lo necesite, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soriasis, queloides y otras hiperplasias que afecten a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos como cánceres de mama, aparato respiratorio, cerebro, órganos reproductores, aparato digestivo, aparato urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobulillar *in situ*.

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

Los ejemplos de los cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos pueden ser, pero no se limitan a, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal y vulvar así como sarcoma del útero.

5 Los tumores del aparato digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

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

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

10 Los ejemplos de los cánceres hepáticos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de los conductos biliares intrahepáticos) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

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

15 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de los labios y la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas pueden ser, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células T-cutáneas, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdiomiosarcoma.

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

Estos trastornos han sido bien caracterizados en seres humanos, pero también con una etiología u origen semejante en otros mamíferos, y pueden ser tratados administrando las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación.

25 El término “tratar” o “tratamiento” como se establece a lo largo de este documento se usa en una forma tradicional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un individuo con el propósito de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar el estado de, por ejemplo, una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos asociados con cinasa

30 La presente divulgación también proporciona los procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad cinasa aberrante (como puede ser la actividad de la tirosina cinasa), incluyendo, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie2, PDGFR, Aurora A, Aurora B, EphB4, EphA2, p70S6K, RSK, TakA, TrkB, RET, Src, c-Yes y Fyn.

35 Cantidades eficaces de compuestos de la presente divulgación pueden usarse para tratar tales trastornos, incluidas aquellas enfermedades (por ejemplo cáncer) mencionadas en la sección antecedente, anteriormente. No obstante, tales cánceres y otras enfermedades pueden tratarse con compuestos de la presente divulgación, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

40 La expresión “actividad aberrante de la cinasa” o “actividad aberrante de la tirosina cinasa” incluye cualquier expresión o actividad anómala del gen que codifica para la cinasa o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación génica, mutaciones que producen actividad cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, deleciones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

45 La presente divulgación también proporciona procedimientos para inhibir la actividad cinasa, especialmente de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie2, PDGFR, Aurora A, Aurora B, EphB4, EphA2, p70S6K, RSK, TakA, TrkB, RET, Src, c-Yes y Fyn, que consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación, incluidas las sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo ásteres) de los mismos, y las formas diastereoisoméricas de los mismos. La actividad cinasa puede inhibirse en células (por ejemplo *in vitro*), o en las células de un individuo mamífero, especialmente un paciente humano que necesite de tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

50 La presente divulgación también proporciona los procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas con angiogénesis excesiva y/o anómala.

La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Diversos estados patológicos se asocian con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estos incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de premadurez (Aiello y col., *New Engl. J. Med.* 1994 331, 1480; Peer y col., *Lab. Invest.* 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, López y col., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), reestenosis, reestenosis en endoprótesis, reestenosis de injerto vascular, etc. Además, el suministro sanguíneo aumentado asociado con tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, dando origen a un rápido agrandamiento del tumor y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, estimulando la metástasis y la consecuente propagación del cáncer. Así pues, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis antes mencionados, por ejemplo, al inhibir y/o reducir la formación de vasos sanguíneos; al inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en angiogénesis, así como al causar muerte celular o apoptosis de tales tipos de células.

15 **Dosis y administración**

Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación de tratamiento de los estados definidos anteriormente en mamíferos y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estos estados, la dosis eficaz de los compuestos de la presente divulgación puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo que ha de administrarse en el tratamiento de uno de estos estados puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación que se emplee, el modo de administración, el tiempo de tratamiento, la edad y sexo del paciente que se trate y la naturaleza y grado del estado que se trate.

La cantidad total del principio activo que va a administrarse generalmente abarcará desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Los programas de dosificación clínicamente útiles abarcaran desde 1 a 3 veces al día de dosificación hasta una vez cada 4 semanas de dosificación. Además, las "vacaciones de fármaco" en los cuales a un paciente no se le administra un fármaco durante un cierto periodo de tiempo, puede ser beneficioso para el balance total entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1500 mg del principio activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluidas las inyecciones intravenosas, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión preferentemente serán desde 0,01 hasta 200 mg/kg de peso corporal total. El esquema de dosificación rectal diario promedio preferentemente será desde 0,01 hasta 200 mg/kg de peso corporal total. El esquema de dosificación vaginal diario promedio preferentemente será desde 0,01 hasta 200 mg/kg de peso corporal total. El esquema de dosificación tópica diario promedio preferentemente será desde 0,1 hasta 200 mg administrados entre 1 a 4 veces al día. La concentración transdérmica preferentemente será aquella necesaria para mantener una dosis diaria desde 0,01 hasta 200 mg/kg. El esquema de dosificación por inhalación diario promedio. El esquema de dosificación por inhalación diario promedio preferentemente será desde 0,01 hasta 100 mg/kg de peso corporal total.

Desde luego, el esquema de dosificación inicial específico y continuo para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del estado determinado por el médico asistente, la actividad del compuesto específico que se utilice, la edad y estado general del paciente, el tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y número de dosis de un compuesto de la presente divulgación o la sal o éster aceptado para uso farmacéutico o composición del mismo puede averiguarlo los expertos en la técnica usando pruebas de tratamiento tradicionales.

45 **Terapias de combinación**

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse como el único agente farmacéutico en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos en los que la combinación no ocasione efectos adversos inaceptables. Por ejemplo los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes antihiperproliferativos u otra indicación, conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

El agente farmacéutico adicional puede ser: aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferón, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, trióxido arsénico, aromasin, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o Tice BCG, bestatina, betametasona acetato, betametasona sodio fosfato, bexaroteno, bleomicina sulfato, broxuridina, bortezumib, busulfan, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesone, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, decadron fosfato, delestrogen, denileucina diftotox, depo-medrol, desloreline, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucan,

docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, estramustina fosfato sodio, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopophos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestane, 5 fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gamagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HC1, histrelin, hicamtin, hidrocortone, eritro-hidroxiinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gama-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kytril, lentinan sulfato, letrozol, leucovorin, leuprólido, leuprólido acetato, levamisol, ácido levofolinico sal de calcio, levotroid, levoxil, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, medroxiprogesterona acetato, megestrol acetato, melfalan, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC- 631570, OCT-43, octreotida, ondansetron HC1, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediaped, pegaspargase, Pegasys, péntostatin, picibanil, pilocarpine HC1, pirarubicina, plicamicina, porfimer sodio, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, renio-186 etidronato, rituximab, roferon-A, rometida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido espaiósico, terapia de células troncales, estreptozocina, estroncio-89 cloruro, sintroide, tamoxifeno, tamsulosin, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, testosterona propionato, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, triptorelin acetato, triptorelin pamoato, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinocard, zinostatina estimalámero, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnil, atamestane, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, Celebrix, cetuximab, crisnatol, ciproterona acetato, decitabina, DN-101, doxorubicina- MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinida, histamina diclorhidrato, implante hidrogel de histrelin, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gama, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotido, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disodio, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirmasa, 13-cis - ácido retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosin alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vaporeótido, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Los agentes antihiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición pueden ser, pero no se limitan a, los compuestos enumerados en los esquemas de fármacos para quimioterapia de cáncer en la 11ª edición de Merk Index (1996), la cual se incorpora en el presente documento para referencia, tal como asparaginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, cloranbucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorin, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes antiproliferativos apropiados para su uso con la composición de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a aquellos compuestos cuyo uso es reconocido en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9ª edición), editor Molinoff y col., publ. De McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora por el presente documento por referencia, tal como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidrononil adenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, 5- fluorodesoxiuridina, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, fludarabina fosfato, fluoximesterona, flutamida, hidroxiprogesterona caproato, idarubicina, interferón, medroxiprogesterona acetato, magestrol, acetato, melfalan, mitotane, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, testosterona propionato, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos apropiados para su uso con la composición de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a otros agentes anticancerígenos tales como epotilone y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecan.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente divulgación servirá para:

- (1) producir mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterápicos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterápico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con las quimioterapias de un solo agente y algunas otras terapias combinadas,

(4) permitir el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) permitir una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,

5 (6) permitir un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,

(7) proporcionar un tiempo más prolongado para la progresión tumoral; y/o

(8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad por lo menos tan buenos como los de los agentes que se usan solos, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagonistas.

10 **PARTE EXPERIMENTAL**

Abreviaturas y acrónimos

Una lista extensa de las abreviaturas que usan los químicos orgánicos con habilidades ordinarias en la técnica aparece en The ACS Style Guide (tercera edición) o Guidelines for Authors para *Journal of Organic Chemistry*. Las abreviaturas contenidas en dichas listas, y todas las abreviaturas que usan los químicos orgánicos con habilidades ordinarias en la técnica se incorporan por el presente documento por referencia. Para los propósitos de la presente divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS Handbook of Chemistry and Physics, 67ª edición, 1986-87.

15

Más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de esta divulgación, estas tienen los siguientes significados:

20 **Abreviaturas y acrónimos**

	RMN de ¹ H	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón
	RMN de ³¹ P	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de fósforo 31
	AcOH	ácido acético
	(Ac) ₂ O	anhídrido acético
25	abs.	absoluto
	ac.	acuoso
	ap.	aproximado
	atm	atmósfera
	a	amplio
30	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
	Bu	butilo
	ACN	acetonitrilo
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	AcOH	ácido acético
35	Celite®	marca de tierra de diatomeas de Celite Corp.
	CD ₃ CN	acetonitrilo- <i>d</i> ₃
	CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
	d	doblete
	DCE	dicloroetano
40	DCM	diclorometano
	dd	doble doblete
	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
45	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
	equiv.	equivalente(s)
	ES-EM	espectrometría de masas por electropulverización
	Et ₃ N	trietilamina
	Et ₂ O	dietil éter
50	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FBS	suero bovino fetal
	g	gramo(s)
	h	hora(s)
55	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	Hz	hertzio
	<i>J</i>	constante de acoplamiento de RMN
	l	litro(s)

	CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	LHMDS	hexametildisilazida de litio
	L-Selectride	tri-sec-butilborohidruro de litio
	M	Molar
5	Me	metilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
	MHz	megahertzio
	min	minuto(s)
10	ml	mililitro
	mmol	milimol
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	ES	espectrometría de masas
	Ms	metanosulfonilo
15	N	normal
	nM	nanomolar
	Pr	propilo
	py-BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio
	q	cuartete
20	Ra-Ni	níquel Raney
	R _f	factor de retención de CCF
	Rochelle's	sal de tartrato de sodio y potasio
	RP	fase inversa
	RPMI	Roswell Park Memorial Institute
25	RT	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente
	s	singlete
	t	triplete
	TEA	triethylamina
30	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina
	TosMIC	isocianuro de tosilmétilo
	TPP	trifenilfosfina
35	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo
	v/v	proporción volumen a volumen
	v/v/v	proporción volumen a volumen a volumen
	μl	microlitro
	μm	micrómetro

40 Los rendimientos en porcentaje notificados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Los líquidos y soluciones los líquidos y soluciones sensibles al aire y la humedad fueron transferidos por jeringa o cánula, e introducidos en los recipientes de reacción a través de septo o tapón de caucho. Los reactivos y disolventes grado comercial se usaron sin purificación adicional. La expresión "concentrado a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las

45 temperaturas se notifican no corregidas en grados Celsius (°C). La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó en placas de 250 μm de gel de sílice 60 A F-254 con respaldo de vidrio, previamente recubiertas.

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

RMN

50 Se adquirieron espectros de RMN para cada compuesto y fueron consistentes con las estructuras mostradas.

La espectroscopía RMN unidimensional de rutina se realizó en espectrómetros Varian® Mercury-plus de 300 o 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se tuvieron como referencia las señales 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 CD₂C₁₂ y 7,26 ppm para CDC₁₃ para

55 espectros de ¹H.

CG/EM

Los espectros de masas por impacto de electrones (EI-EM) se obtuvieron con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 6890 equipado con espectrómetro de masas Hewlett Packard 5973; con una columna J & W HP-5 (recubrimiento 0,25 μm; 30 m x 0,32 mm) . La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se barrieron

60 desde 50-550 uma a 0,34 segundos por barrido.

CL/EM

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

5 Procedimiento A (LCQ)

HPLC Hewlett Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna Watters Sunfire C18 (2,1 x 30 mm, 3,5 μ m), un automuestreador Gilson y un espectrómetro de masa de trampa de iones Finnigan LCQ con ionización por electropulverización. Los espectros se barrieron desde 120-1200 uma usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente. Los eluyentes fueron: A: 2 % de acetonitrilo en agua con 0,02 % de TFA, y B: 2 % de agua en acetonitrilo con 0,018 % de TFA. Elución en gradiente desde 10 % de B hasta 95 % de B durante 3,5 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min se usó con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final a 95 % de B de 0,5 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 6,5 minutos.

Procedimiento B (LCQ5)

15 Sistema HPLC Agilent 1100. El sistema 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 que se usó fue una columna Walter Sunfire C-18 (2,1 x 30 mm, 3,5 μ m). El eluyente de HPLC se acopló directamente sin escisión a un espectro de masa de trampa de iones Finnigan LCQ DECA con ionización por electropulverización. Los espectros se barrieron desde 140-1200 uma usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente usando modo de iones positivos. Los eluyentes fueron A: 2 % de acetonitrilo en agua, con 0,02 % de TFA, y B: 2 % de agua en acetonitrilo con 0,02 % de TFA. Elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 90 % de B durante 3,0 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min se usó con una retención inicial de 1,0 minutos y una retención final al 95 % B de 1,0 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 7,0 minutos.

Procedimiento C (LTQ)

25 Sistema HPLC Agilent 1100. El sistema HPLC Agilent 1100 estaba equipado con un automuestreador Agilent 1100, bomba cuaternaria, y una serie de diodos. La columna HPLC que se usó fue una columna Walter Sunfire C-18 (2,1 x 30 mm, 3,5 μ m). El eluyente HPLC se acopló directamente con una división de 1:4 a un espectro de masa de trampa de iones Finnigan LTQ con ionización por electropulverización. Los espectros se barrieron desde 50-800 uma usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente usando modo de ión positivo o negativo. Los eluyentes fueron A: agua con 0,1 % de ácido fórmico, y B: acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico. Elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 90 % de B durante 3,0 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min se usó con una retención inicial de 2,0 minutos y una retención final al 95 % B de 1,0 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 8,0 minutos.

Procedimiento D

35 Sistema HPLC Gilson equipado con un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120A) y un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan LCQ con ionización por electropulverización. Los espectros se barrieron desde 120-1200 uma usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente. Los eluyentes fueron A: 2 % de acetonitrilo en agua con 0,02 % de TFA y B: 2 % de agua en acetonitrilo con 0,018 % de TFA. Se usó elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 95 % durante 3,5 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final al 95 % B de 0,5 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 6,5 minutos.

Procedimiento E

45 Sistema HPLC Agilent 1100. El sistema HPLC Agilent 1100 estaba equipado con un automuestreador Agilent 1100, bomba cuaternaria, y un arreglo de diodos. La columna HPLC que se usó fue una columna Walter Sunfire (2,1 x 30 mm, 3,5 μ m). El eluyente HPLC se acopló directamente con una división de 1:4 a un espectrómetro de masa de trampa de iones Finnigan LTQ con ionización por electropulverización. Los espectros se barrieron desde 50-1000 uma usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente en modo de ión positivo o negativo. Los eluyentes fueron A: agua con 0,1 % de ácido fórmico, y B: acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico. Elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 90 % de B durante 3,0 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 2,0 minutos y una retención final al 95 % de B de 1,0 minutos. El tiempo total de ejecución fue de 8,0 minutos.

HPLC preparativa:

55 La HPLC preparativa se llevó a cabo en modo de fase inversa, normalmente usando un sistema HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 322, un automuestreador Gilson 214, un detector de serie de diodos Gilson y una columna C-18 (por ejemplo YMC Pro 20 % 50 mm 120 A). Se usó solución en gradiente con disolvente A como agua

con 0,1 % de TFA, y disolvente B como acetonitrilo con 0,1 % de TFA. Después de la inyección en la columna como una solución, el compuesto normalmente se eluyó con un gradiente de disolventes mixto, como puede ser 10-90 % de disolvente B en disolvente A durante 15 minutos con velocidad de flujo de 25 ml/min. La fracción o las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron mediante monitorización a 254 o 220 nm.

5 **MPLC preparativa:**

La cromatografía líquida de presión media (MPLC) preparativa se llevó a cabo mediante las técnicas convencionales de "cromatografía ultrarrápida" en gel de sílice (por ejemplo Still, W. C. y col., J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-5), o usando cartuchos o dispositivos de gel de sílice como pueden ser los sistemas Biotage Flash. Se usaron varios disolventes de elución, como se describe en los protocolos experimentales.

10 **Procedimientos preparativos generales**

El proceso particular que va a usarse en la preparación de los compuestos en esta realización de la presente divulgación depende del compuesto específico deseado. Factores tales como la selección de los sustituyentes específicos desempeñan una función en la ruta que va a seguirse en la preparación de los compuestos específicos de la presente divulgación. Estos factores se reconocen fácilmente por un experto en la técnica.

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos. Sin embargo, los siguientes procedimientos preparativos generales se presentan para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la presente divulgación presentándose ejemplos particulares más detallados más adelante en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo.

20 Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de acuerdo con procedimientos químicos tradicionales y/o tal como se describe más adelante, a partir de materiales de partida que o bien ya están comercialmente disponibles o bien pueden producirse de acuerdo con procedimientos químicos tradicionales, rutinarios. Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se dan más adelante, y la preparación de los compuestos representativos se ilustra específicamente en los ejemplos.

25 Las transformaciones sintéticas que pueden emplearse en la síntesis de los compuestos de esta invención y en la síntesis de los productos intermedios implicados en la síntesis de los compuestos de la presente divulgación se conocen o se encuentran accesibles para un experto en la técnica. Las colecciones de transformaciones sintéticas pueden encontrarse en las recopilaciones como las siguientes:

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

Además, revisiones periódicas de la metodología sintética y asuntos relacionados incluyen *Organic Reactions*; John Wiley: Nueva York; *Organic Synthesis*; 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-Weilo); Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, bases de datos de transformaciones

5 sintéticas incluyen *Chemical Abstracts*, que puede consultarse usando o bien CAS OnLine o SciFinder, Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), que puede consultarse usando SpotFire, y REACCS.

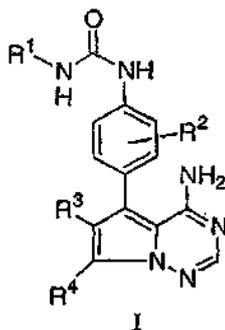
También se divulgan procedimientos para preparar pirrolotriazinas en la solicitud de los Estados Unidos publicada con N° 10/289.010 (publicación con N° US 2003 - 0186982 A1), patente de los Estados Unidos con N° 6.670.357 (solicitud de los Estados Unidos con N° 10/036.293), así como los documentos WO 2003/042172, WO 2004/009542, W02004/009601, WO 2004/009784, WO 2004/013145 y WO 2005/121147, la totalidad de los cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

Procedimientos Generales de Preparación de Compuestos de la Invención

10 También ha de entenderse que los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Tales procedimientos incluyen, pero sin limitación, las transformaciones que se enumeran en el presente documento.

15 Si no se menciona lo contrario, las reacciones se llevan a cabo habitualmente 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, tal como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, alcoholes, tales como metanol, etanol o iso-propanol, nitrometano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible el uso de mezclas de los disolventes.

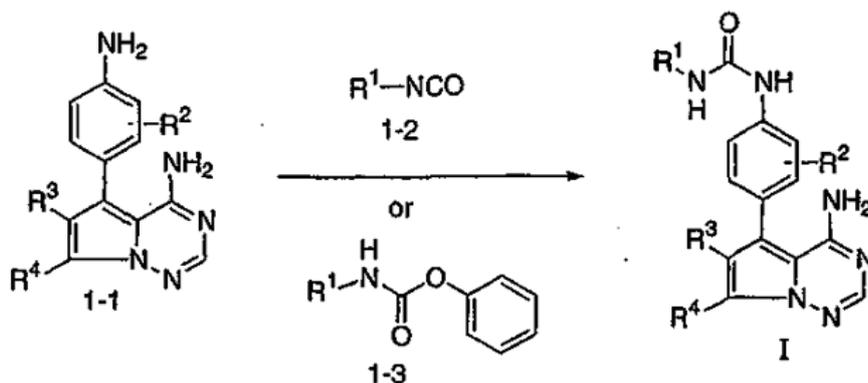
20 Las reacciones se llevan a cabo, en general, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 70 °C. Las reacciones puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bares (50 a 500 kPa)). En general, estas se llevan a cabo a presión atmosférica de aire o gas inerte, normalmente nitrógeno.



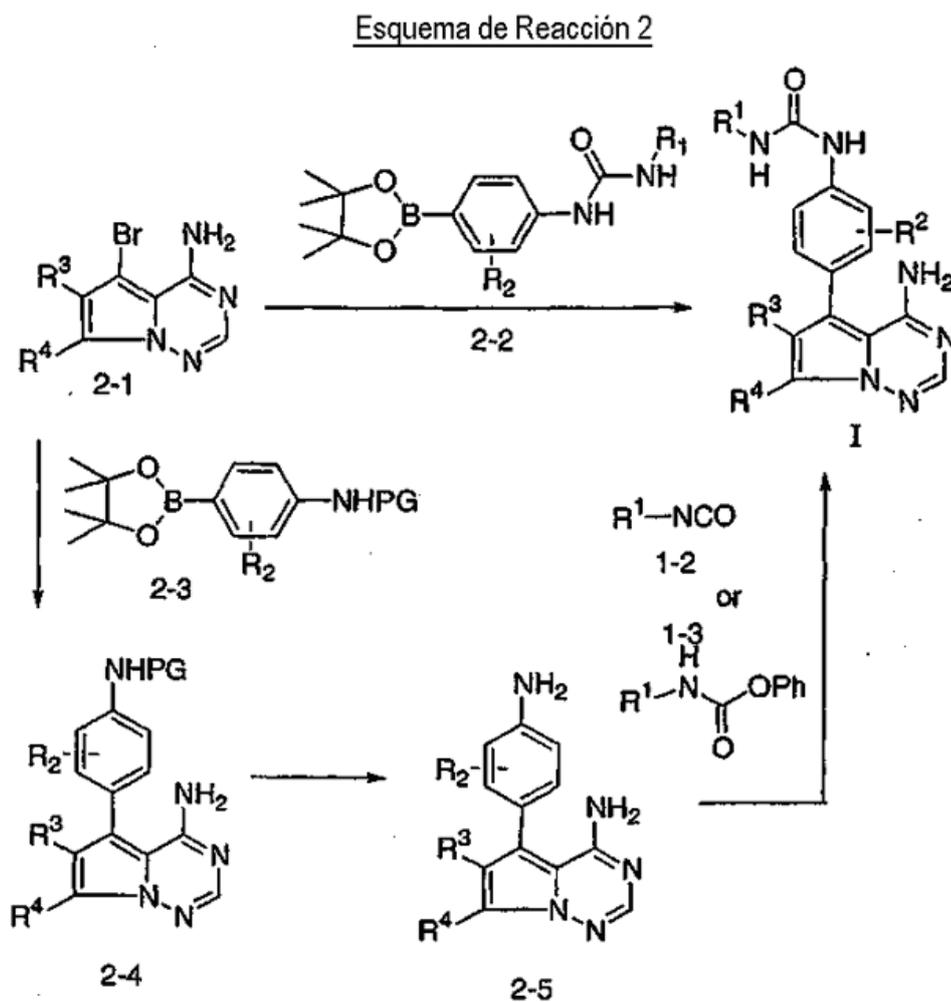
25 Los compuestos de la presente divulgación de fórmula I pueden prepararse por medios sencillos tal como se describe en los esquemas de reacción en lo sucesivo o por medios bien conocidos por los expertos en la materia. En estos esquemas de reacción, a menos que, de manera específica, se defina de otro modo, los significados de R¹, R², R³ y R⁴ son idénticos a aquellos que se han descrito en lo que antecede.

30 El Esquema de Reacción 1 ilustra un procedimiento general de preparación de compuestos de fórmula I a partir de los correspondientes compuestos de anilino de fórmula 1-1 por procedimientos de formación de urea bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, la reacción de anilinas de la fórmula 1 con o bien un isocianato de fórmula 1-2 o bien preferiblemente un carbamato de fórmula 1-3, en general en un disolvente inerte, proporciona compuestos de fórmula I-1 directamente.

Esquema de Reacción 1

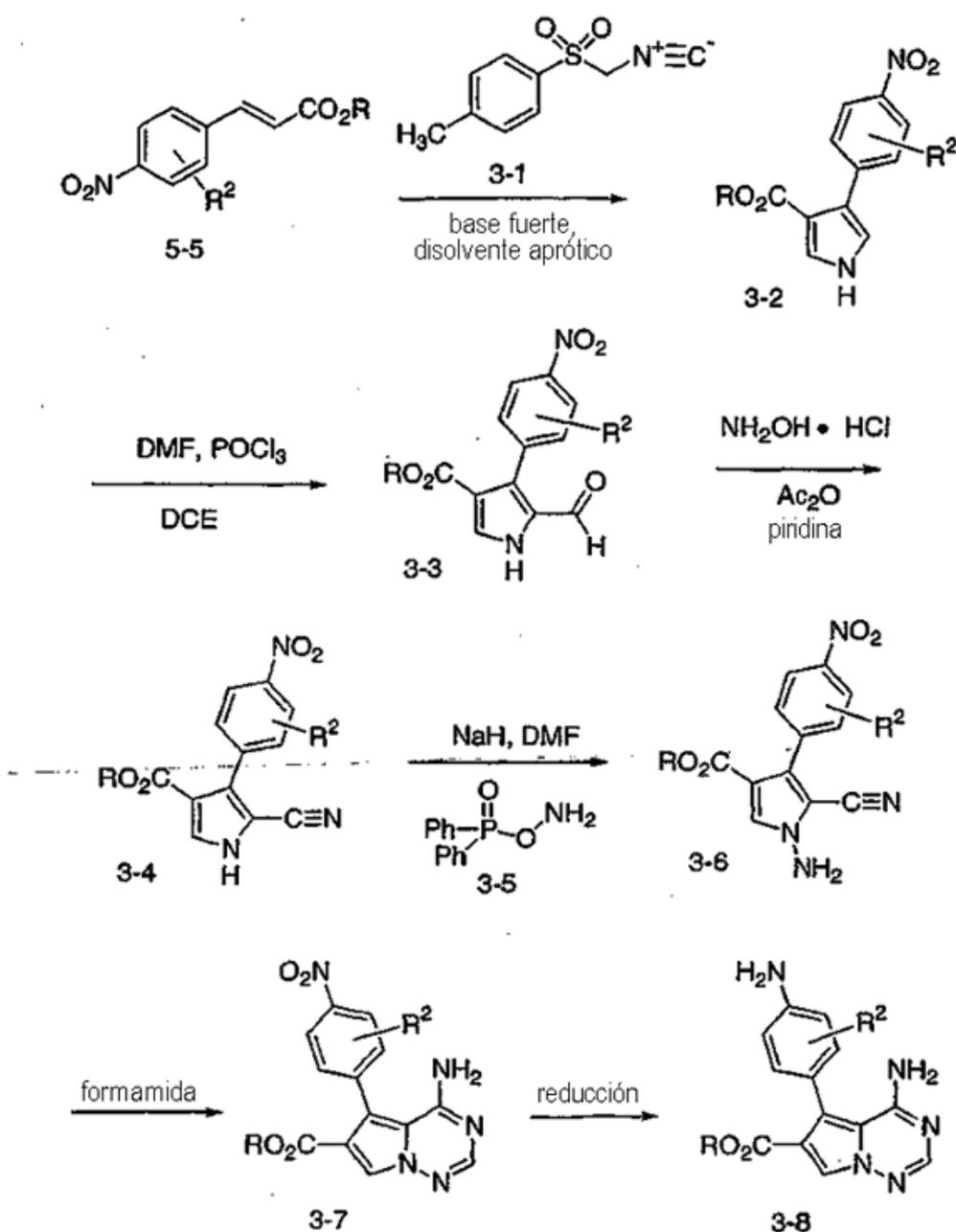


5 El Esquema de Reacción 2 perfila un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula I, partiendo de bromuros de fórmula 2-1, en los que PG es un grupo protector opcional conocido en la técnica (o como alternativa NHPG = NO₂). Por lo tanto, una reacción de Suzuki de 2-1 con boronatos de fórmula 2-2 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona compuestos de fórmula I. Como alternativa, reacciones de Suzuki de boronatos de fórmula 2-3 en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona compuestos de anilino de fórmula 1-1. Tales compuestos pueden convertirse en las ureas de Fórmula I por reacción con isocianatos de fórmula 1-2 o carbamatos de fórmula 1-3, tal como se describe en el Esquema 1. Si fuera necesario, el grupo protector (PG) puede retirarse en primer lugar por procedimientos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, retirada catalizada por ácido de BOC carbamatos).



El esquema de reacción 3 perfila la preparación de productos intermedios de fórmula general 3-8, pero en los que R⁴ se ha sustituido por H y R³ se describe como un derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, un éster). Por lo tanto, comenzando con compuestos de 4-nitrocinnamato de fórmula 5-5, el tratamiento con reactivos de isocianuro de fórmula 3-1 en presencia de una base fuerte tal como hexametildisilazida de litio o similar en un disolvente aprótico tal como THF o similar, proporciona pirroles de fórmula 3-2. La formilación de 3-2 en condiciones de Vilsmeier bien conocidas en la técnica (por ejemplo, DMF, POCl₃) da compuestos de 2-formilpirrol de fórmula 3-3. Los compuestos de fórmula 3-3 se convierten en nitrilos de Fórmula 3-4 por reacción con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente tal como piridina para formar una oxima intermedia, que se deshidrata *in situ* para proporcionar el nitrilo, usando un reactivo tal como anhídrido acético o similar. Los compuestos de fórmula 3-4 se *N*-aminan usando una base fuerte tal como NaH o similar y un reactivo de aminación tal como (Ph)₂P(O)-O-NH₂ (compuesto 3-5) o similar, para proporcionar *N*-amino nitrilos de fórmula 3-6. La reacción de 3-6 con formamida proporciona productos intermedios de pirrolotriazina de fórmula 3-7. La reducción selectiva del sustituyente nitro del anillo de fenilo puede lograrse por muchos procedimientos conocidos por los expertos en la materia, (por ejemplo, níquel Raney o cloruro (II) de estaño) que proporcionan productos intermedios de fórmula 3-8.

Esquema de Reacción 3

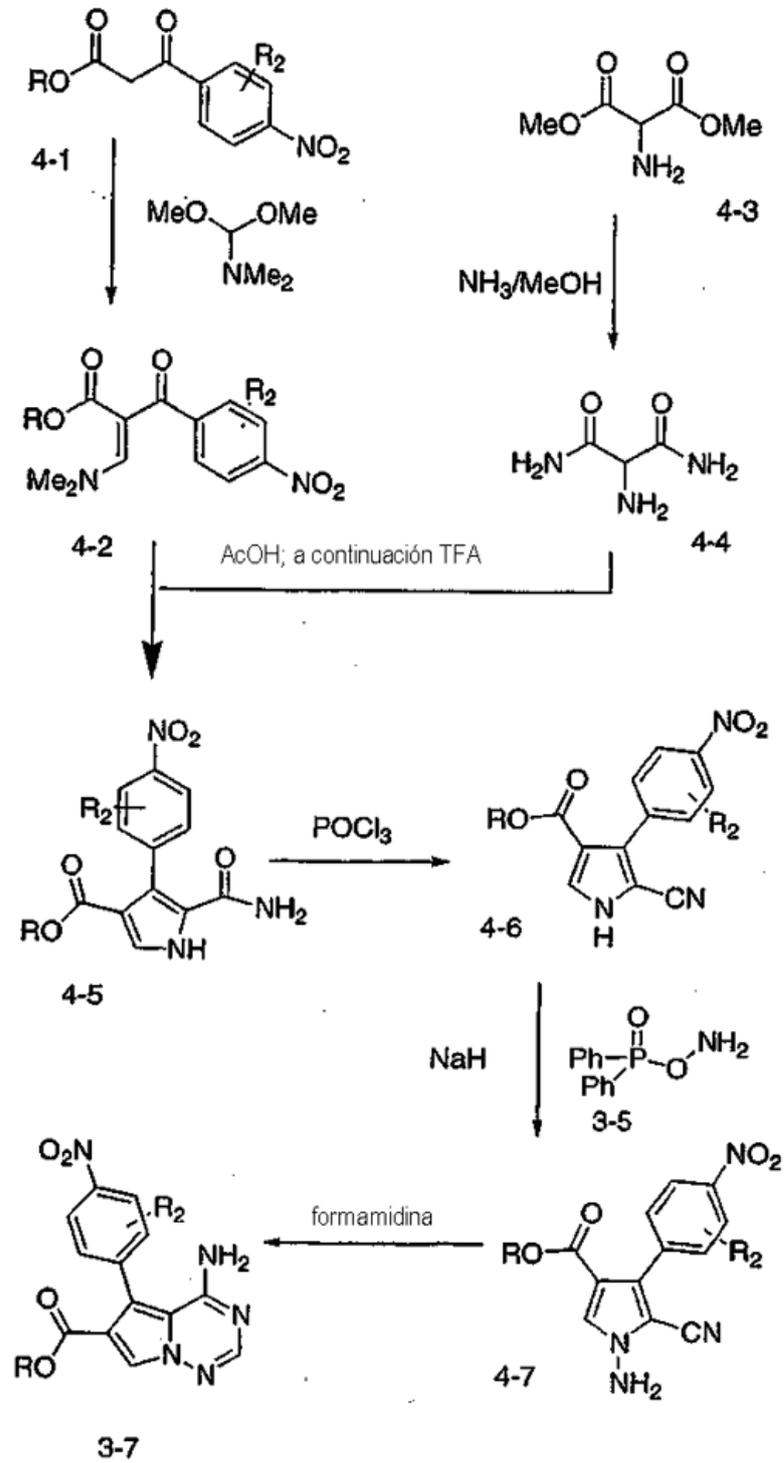


15

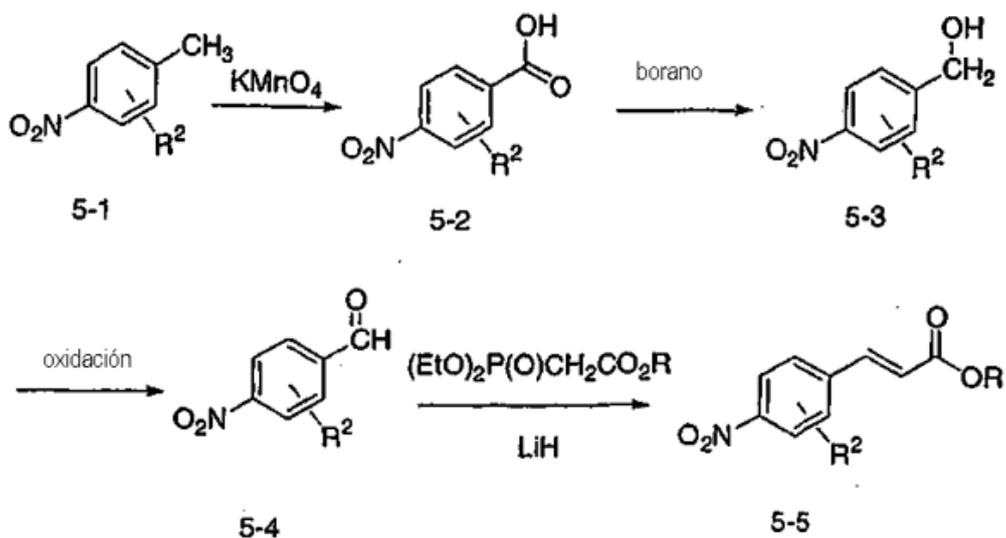
5 El esquema 4 perfila la preparación de productos intermedios de fórmula 3-7, en los que R⁴ se ha sustituido por H y R³ se describe como un derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, un éster). Por lo tanto, el tratamiento de con β-cetoésteres de fórmula 4-1 con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida o similar, proporciona compuestos de fórmula 4-2. La reacción de 4-2 con compuestos de fórmula 4-4 en presencia de un ácido tal como AcOH seguido de un ácido tal como trifluoroacético o similar, proporciona pirroles de fórmula 4-5. El tratamiento de 4-5 con un reactivo tal como oxiclورو de fósforo proporciona compuestos de fórmula 4-6. Los compuestos de fórmula 4-6 se N-aminan usando una base fuerte tal como NaH o similar y un reactivo de aminación tal como (Ph)₂P(O)-O-NH₂ (compuesto 3-5) o similar, para proporcionar N-amino nitrilos de fórmula 4-7. La ciclación de 4-7 puede verse afectada por el tratamiento con un derivado de formamidación tal como acetato de formamidina o similar en un disolvente tal como EtOH para proporcionar productos intermedios de pirrolotriazina de fórmula 3-7.

15 Los cinamatos de fórmula 5-5 o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema de Reacción 5. En esta secuencia, nitrotoluenos sustituidos de fórmula 5-1 se oxidan con un reactivo tal como permanganato de potasio o similar para dar los correspondientes ácidos de fórmula 5-2. Este ácido, a su vez, puede reducirse para dar alcoholes de fórmula 5-3 con un agente reductor tal como borano o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar. El tratamiento de estos compuestos con un reactivo oxidizante tal como el peryodinano de Dess-Martin proporciona aldehídos de fórmula 5-4. Una reacción del tipo de Wadsworth-Emmons de 5-4 usando (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et o similar y una base fuerte tal como LiH o similar, proporciona cinamatos de fórmula 5-5.

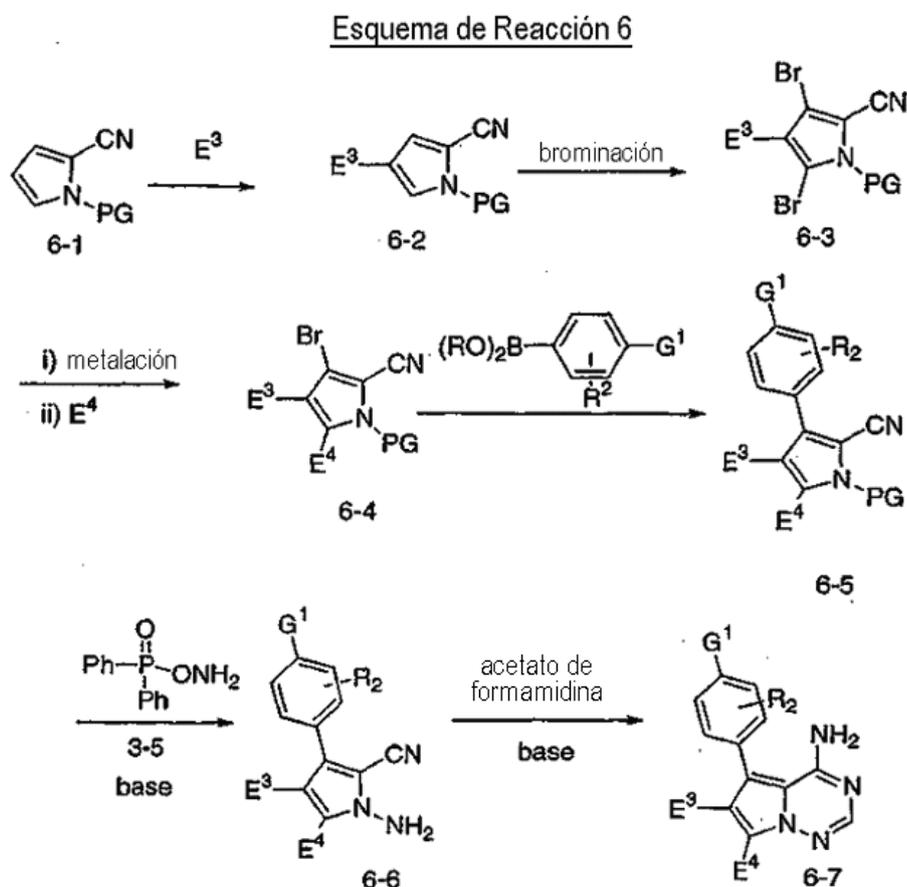
Esquema de Reacción 4



Esquema de Reacción 5

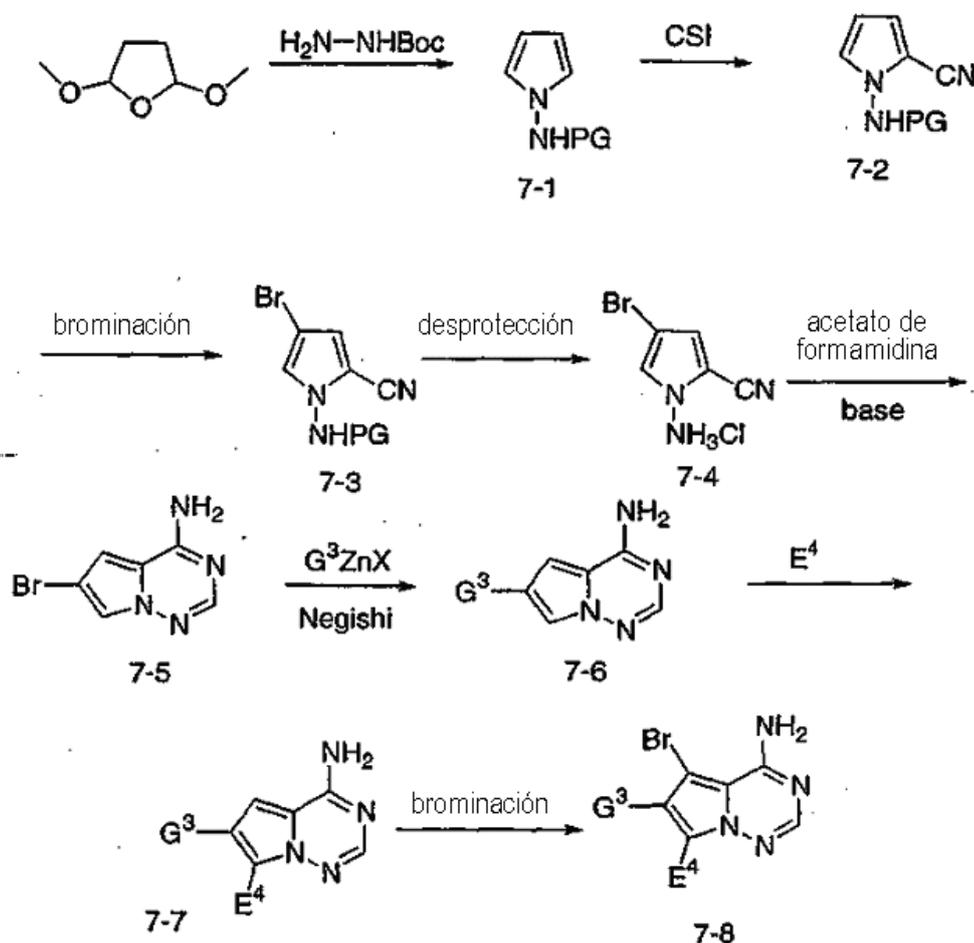


El Esquema de Reacción 6 perfila una preparación de compuestos intermedios de fórmula general 6-7, en los que E^3 se describe como un subconjunto de R^3 , E^4 se define como un subconjunto de R^4 que también incluye H, y G^1 se describe como NH_2 , NHPG , NO_2 o $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^1$. Por lo tanto, el tratamiento de pirrol 6-1 (en el que PG es un grupo protector opcional tal como 2,2-(trimetil-silil)etoximetil) con un electrófilo apropiado E^3 (por ejemplo, clorosulfonil isocianato) en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, proporciona compuestos de fórmula 6-2. El tratamiento de 6-2 con un reactivo de brominación tal como 1, 3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar, en un disolvente, tal como DMF o similar, proporciona dibromuros de fórmula 6-3. La metalación regioselectiva de 6-3 con un reactivo organometálico tal como *n*-butil litio o similar en un disolvente tal como THF o similar, seguido de la adición de un electrófilo apropiado E^4 (por ejemplo, haluro de alquilo sustituido o simplemente un protón) proporciona pirroles sustituidos de fórmula 6-4. Los compuestos de fórmula 6-4 se *N*-aminan usando una base fuerte tal como NaH o similar y un reactivo de aminación tal como $(\text{Ph})_2\text{P}(\text{O})\text{-O-NH}_2$ (compuesto 3-5) o similar, para proporcionar *N*-amino nitrilos de fórmula 6-6. Si fuera necesario, el grupo protector (PG) puede retirarse en primer lugar usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. El tratamiento de 6-6 con un reactivo tal como formamidina preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio proporciona compuestos de fórmula 6-7.



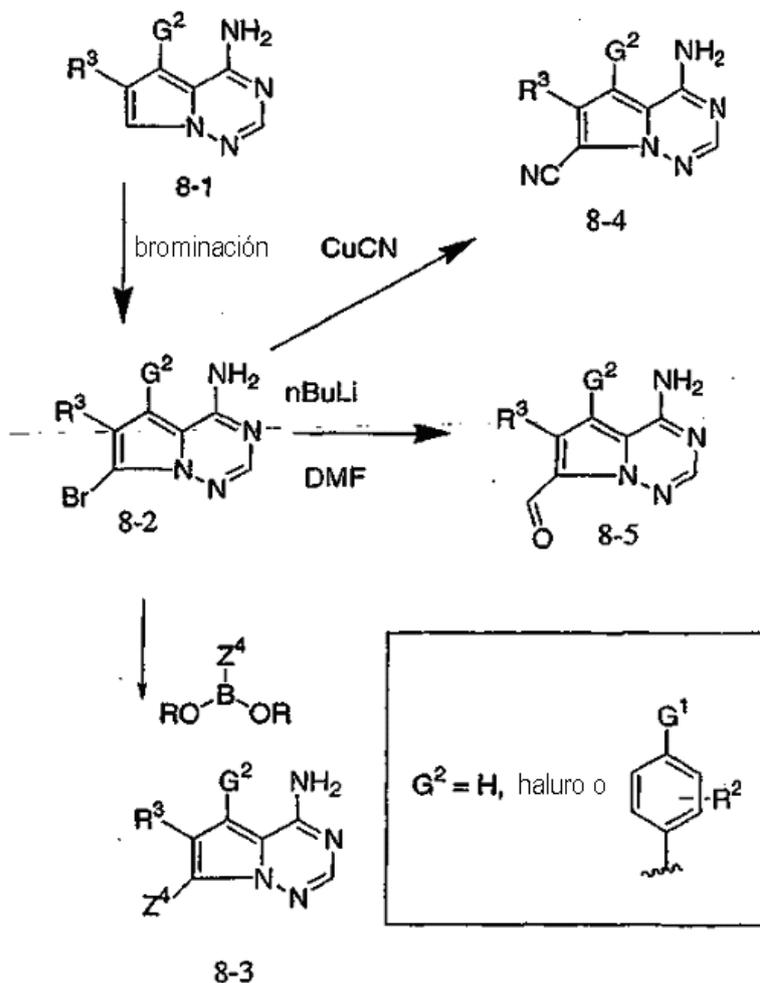
El Esquema de Reacción 7 perfila una preparación de compuestos intermedios de fórmula general 7-8. Estos compuestos se describen como que tienen la misma estructura general que los compuestos 2-1, pero en el presente caso G^3 se define como un subconjunto de R^3 y E^4 se define como un subconjunto de R^4 . El tratamiento de un derivado de hidrazina adecuadamente protegido (por ejemplo, un grupo protector bien conocido por los expertos en la materia) con un derivado de 2,5-dialcoxi tetrahidrofurano en presencia de un ácido, tal como HCl o similar en un disolvente tal como 1,4-dioxano o similar, proporciona el derivado de aminopirrol protegido 7-1. La cianación usando clorosulfonil isocianato en un disolvente tal como acetonitrilo o similar, proporciona derivados de 2-ciano de fórmula 7-2. El tratamiento de 6-2 con un reactivo de brominación tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar, en un disolvente, tal como DMF o similar, proporciona bromuros de fórmula 7-3, que tras la desprotección (usando procedimientos/reactivos conocidos en la técnica) liberan productos de aminopirrol de fórmula 7-4. La reacción de 7-4 con un reactivo de formamidina en presencia de una base tal como fosfato de potasio o similar en un disolvente tal como etanol o similar, proporciona compuestos de estructura 7-5. La reacción de 7-5 con reactivos organometálicos, (por ejemplo, cloruro de metilcinc) en condiciones catalizadas por paladio bien conocidas por los expertos en la materia, proporciona compuestos de fórmula 7-6. La reacción de 7-6 con un electrófilo apropiado E^4 (por ejemplo, condiciones de Mannich) proporciona compuestos de fórmula 7-7. La brominación de 7-7 con un reactivo de brominación, tal como 1,3-di-bromo-5,5-dimetilhidantoína u otro agente apropiado en un disolvente apropiado, tal como DMF o similar, y proporciona 7-8. Los siguientes esquemas muestran la interconversión de compuestos de fórmula 6-7 y 7-8 para producir diversas funcionalidades.

Esquema de Reacción 7



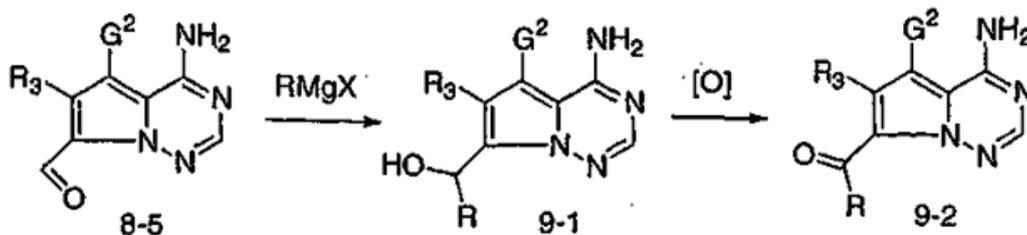
El Esquema de Reacción 8 describe procedimientos en los que la funcionalidad de R^4 puede introducirse y modificarse en diversas funcionalidades, en el que G^1 se define como NH_2 , NO_2 , $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^1$, o NHPG y G^2 se define como en el Esquema 8 y en el que Z^4 se define como un grupo arilo o heteroarilo. Comenzando con compuestos de fórmula 8-1, el tratamiento con un reactivo de brominación apropiado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o similar, en un disolvente, tal como DMF o similar, proporciona compuestos de bromuro de fórmula 8-2. Los bromuros de fórmula 8-2 pueden funcionalizarse adicionalmente de varias formas. En primer lugar, una reacción de Suzuki de 1-2 con ácidos arilborónicos en condiciones bien conocidas en la técnica proporciona compuestos de fórmula 8-3. Como alternativa, el tratamiento de 8-2 con sales de cianuro tal como cianuro de cobre (I) o similar en un disolvente tal como DMF o similar, proporciona compuestos de ciano de fórmula 8-4. De forma análoga, la metalación de 8-2 por el tratamiento con un compuesto organometálico tal como n-butil litio o similar, seguido de tratamiento con un electrófilo tal como DMF o similar, proporciona aldehídos de fórmula 8-5.

Esquema de Reacción 8



El Esquema de Reacción 9 describe la preparación de compuestos de cetona de fórmula 9-2, en los que G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8. Por lo tanto, el tratamiento de compuestos de fórmula 8-5 con un compuesto organometálico tal como un reactivo de Grignard o similar, en un disolvente apropiado tal como THF o similar, proporciona alcoholes de fórmula 9-1. La oxidación de estos compuestos con un reactivo tal como el peryodinano de Dess-Martin o similar en un disolvente tal como THF proporciona cetonas de fórmula 9-2.

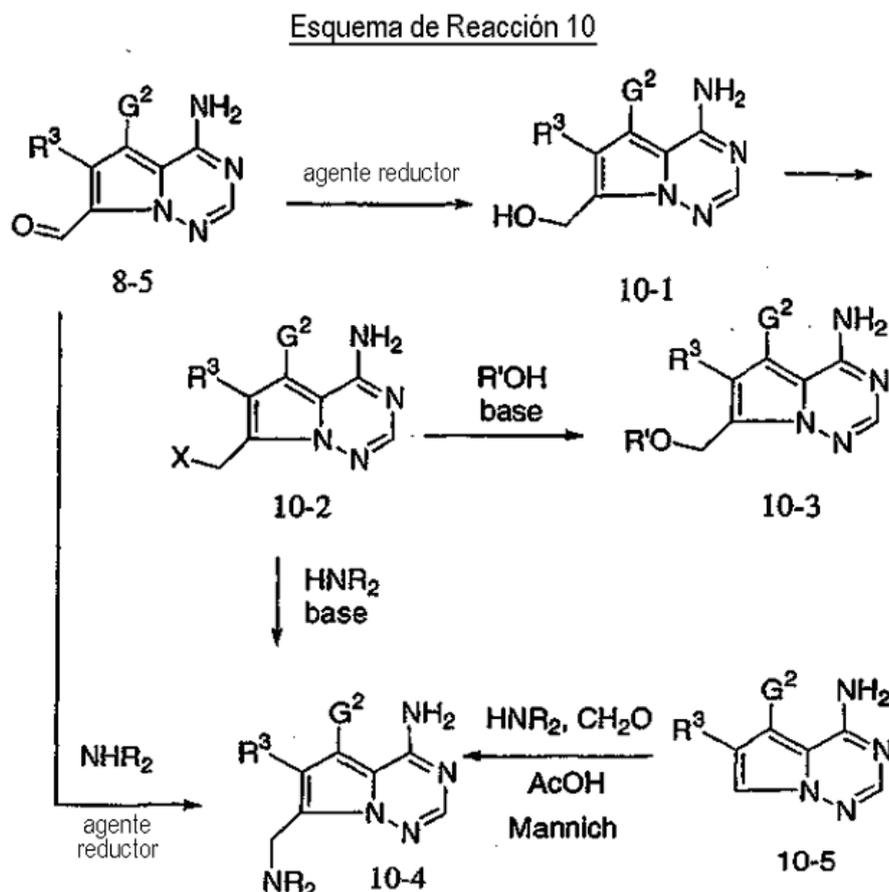
Esquema de Reacción 9



El Esquema de Reacción 10 perfila algunas de las formas en las que puede introducirse y modificarse la funcionalidad en la posición R^4 . En todos los casos, G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8. Por lo tanto, el tratamiento de compuestos de fórmula 8-5 con un agente reductor, preferiblemente DIBAL-H, en un disolvente tal como THF o similar proporcionará alcoholes primarios de fórmula 10-1. La halogenación de 10-1 con un reactivo tal como cloruro de tiónilo o similar en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 proporciona compuestos de α -halo de fórmula 10-2 ($X = \text{Cl, Br o I}$). El tratamiento de 10-2 con alcoholes en un disolvente adecuado tal como DMF o similar, en presencia de una base tal como base de Hunig o similar y opcionalmente con un catalizador tal como yoduro de potasio o similar, proporciona éteres de fórmula 10-3. Como alternativa, el tratamiento de 10-2 con una amina, tal como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), en presencia de una base adecuada tal como una base de Hunig o similar, proporciona compuestos de estructura 10-4. Los compuestos de fórmula 10-4 pueden

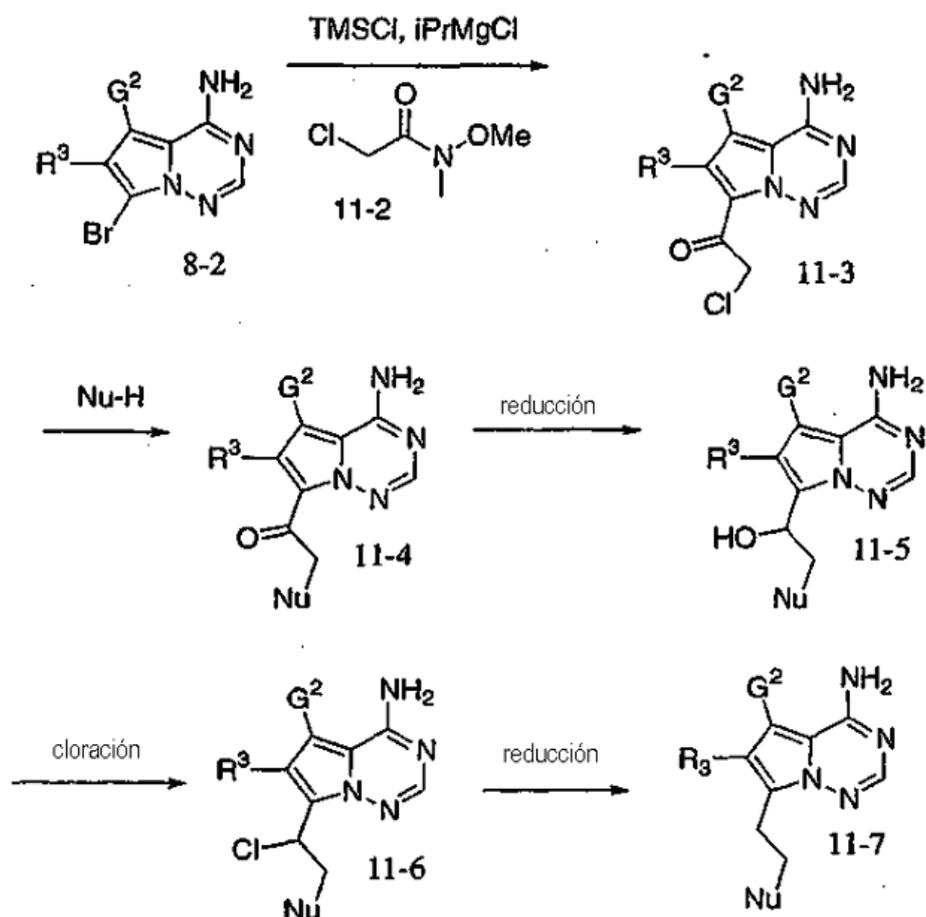
prepararse directamente a partir de 8-5 por el tratamiento con una amina, tal como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), en condiciones de aminación reductora bien conocidas en la técnica (triacetoxiborohidruro de sodio, por ejemplo).

- 5 Los compuestos de fórmula 10-4 también pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula 10-5 usando condiciones de Mannich, tal como por el tratamiento con una amina, tal como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), y formaldehído en un disolvente tal como ácido acético o similar.



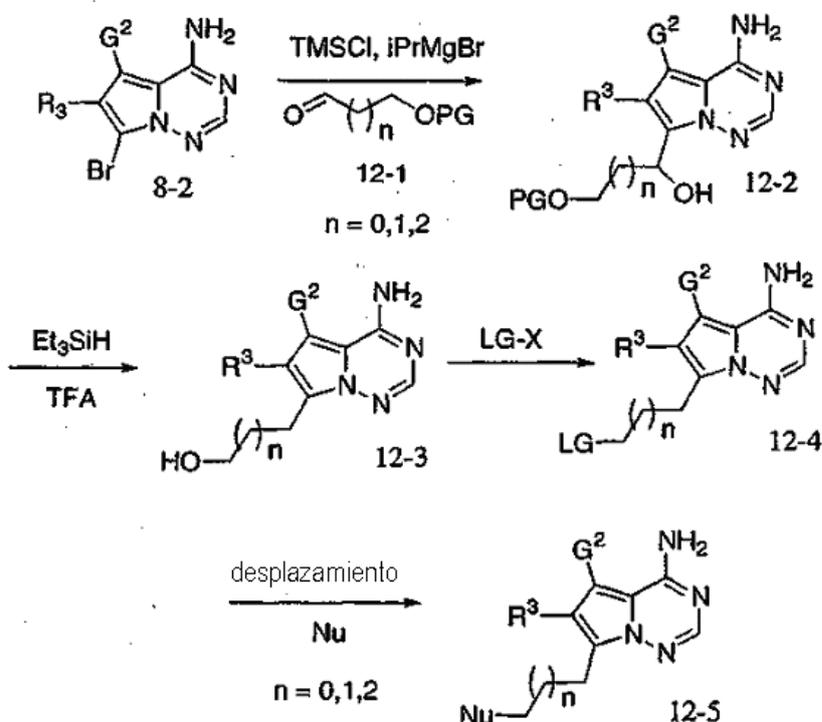
- El Esquema de Reacción 11 perfila la preparación de compuestos de 11-6 en los que R^4 se describe como una funcionalidad de heteroátomo unida a un ligador de 2 carbonos y G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8.
- 10 La metalación de compuestos de fórmula 11-1 con un reactivo organometálico tal como cloruro de isopropil magnesio o similar en presencia de un grupo protector *in situ* tal como clorotrimetilsilano o similar seguido de tratamiento con amida de Weinreb 11-2 proporciona α -halocetonas de fórmula 11-3. Estos compuestos pueden convertirse en compuestos de fórmula 11-4 por el tratamiento con un nucleófilo Nu, en el que Nu se define como una amina, tal como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), o como un alcohol, en un disolvente adecuado tal como DMF o similar y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como yoduro de potasio y/o una base tal como carbonato de potasio o similar. El tratamiento de 11-4 con un agente reductor tal como DIBAL-H o similar en un disolvente tal como THF o similar, proporciona compuestos de fórmula 11-5. Estos compuestos pueden convertirse en sus análogos reducidos de fórmula 11-7 por diversos procedimientos familiares para los expertos en la materia. Por ejemplo, la activación de 11-5 con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo o similar en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o similar, proporciona cloruros de fórmula 11-6. Estos compuestos, a su vez, pueden reducirse para dar compuestos de fórmula 11-7 por el tratamiento con un agente reductor adecuado tal como trietilborohidruro de litio o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar. Como alternativa, los compuestos de fórmula 11-5 pueden reducirse bajo gas H_2 en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono usando procedimientos bien conocidos en la técnica.
- 15
- 20

Esquema de Reacción 11



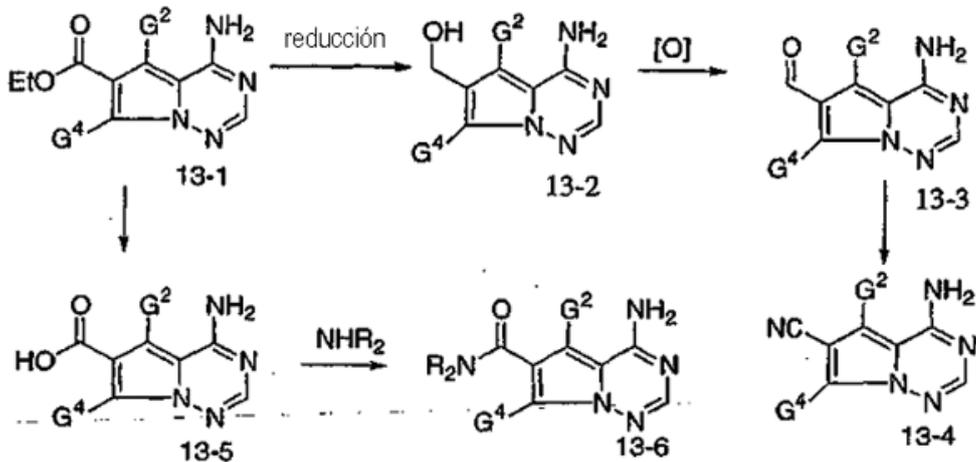
El Esquema de Reacción 12 perfila la preparación de compuestos de fórmula 12-5 en los que R⁴ se describe como una funcionalidad de heteroátomo conectada por un ligador de 3 o 4 carbonos y G² se define tal como antecede en el Esquema 8. La metalación de compuestos de fórmula 8-2 con un reactivo organometálico tal como cloruro de isopropil magnesio o similar en presencia de un grupo protector *in situ* tal como clorotrimetilsilano o similar seguido de tratamiento con un aldehído de fórmula 12-1 (en el que PG = un grupo protector adecuado, por ejemplo un grupo trialquilsililo) proporciona alcoholes de fórmula 12-2. La conversión de 12-2 en compuestos de fórmula 12-3 puede efectuarse por el tratamiento con trietilsilano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoracético o similar o por un procedimiento en dos etapas análogo a lo que se ha descrito previamente en el Esquema 11. Los grupos protectores (PG) que se usan hasta este punto en la secuencia a continuación pueden retirarse bajo diversos procedimientos con buenos precedentes (retirada catalizada por ácido de trialquilsilanos, por ejemplo), para proporcionar alcoholes de fórmula 12-3. La conversión de 12-3 en compuestos de fórmula 12-4 (en los que LG es un grupo saliente adecuado, por ejemplo Cl) puede realizarse por procedimientos conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula 12-5 se preparan por el tratamiento de 12-4 con diversos nucleófilos (por ejemplo, Nu = ROH o HNR'₂) en un disolvente apropiado tal como DMF o similar y en presencia de una base tal como carbonato de potasio o similar.

Esquema de Reacción 12



El Esquema de Reacción 13 perfila algunos procedimientos para la modificación de la funcionalidad de R^3 , en el que G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8 y G^4 se define como R^4 o H. Por lo tanto, el tratamiento de ésteres de fórmula 13-1 con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio o similar en un disolvente tal como THF o similar, proporciona compuestos de estructura 13-2. La oxidación de estos para dar el aldehído usando peryodinano de Dess-Martin o similar en un disolvente tal como THF o similar, proporciona compuestos de fórmula 13-3. Tales aldehídos pueden convertirse en compuestos de ciano de fórmula 13-4 por el tratamiento con hidroxilamina y un reactivo tal como anhídrido acético o similar en un disolvente tal como piridina o similar. Como alternativa, la hidrólisis de 13-1 con una base tal como hidróxido de sodio o similar en un disolvente tal como etanol o similar, proporciona ácidos de fórmula 13-5. Estos compuestos pueden tratarse con aminas, tales como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), y un reactivo de acoplamiento de péptido tal como py-BOP o similar en un disolvente tal como DMF para proporcionar amidas de fórmula 13-6.

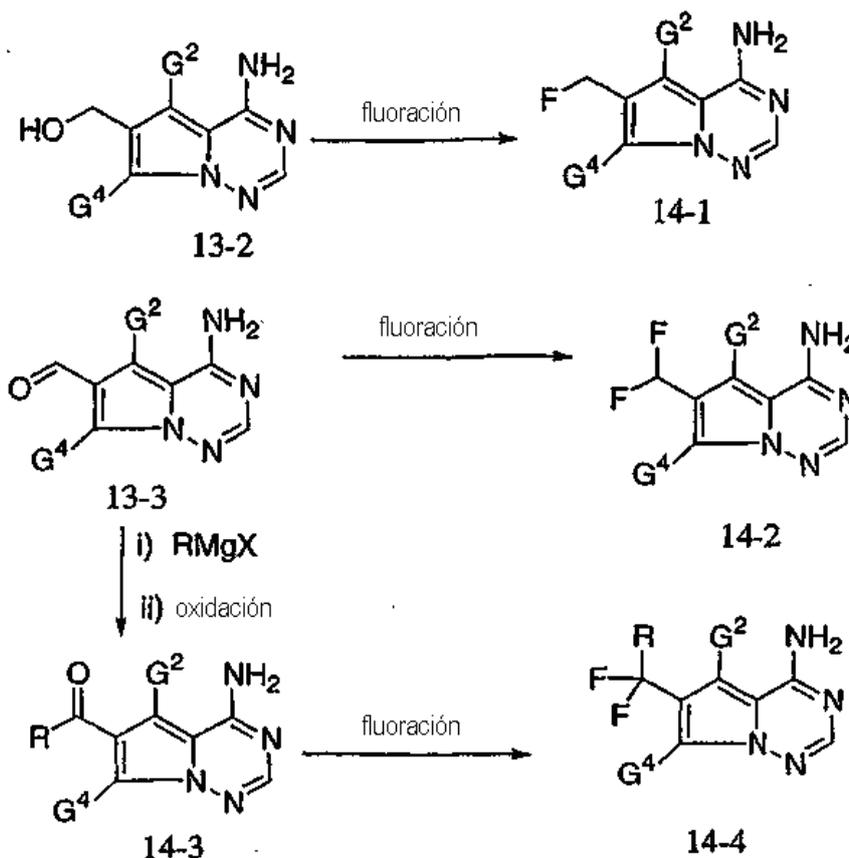
Esquema de Reacción 13



El Esquema de Reacción 14 perfila algunos procedimientos para la modificación de la funcionalidad de R^3 , en el que G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8 y G^4 se define como R^4 o H. Por lo tanto, los compuestos de

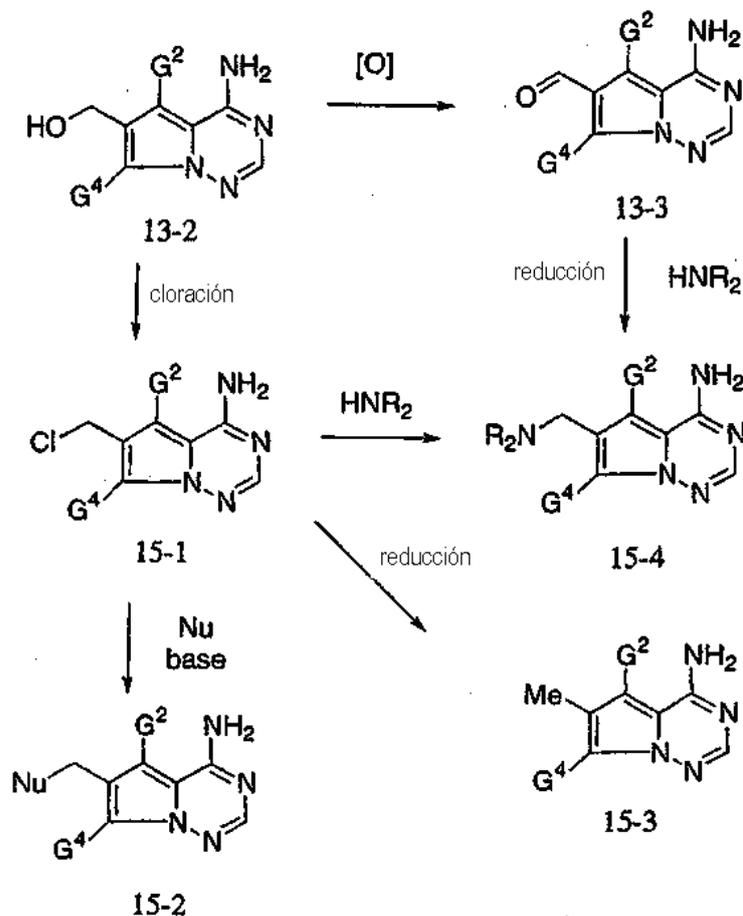
- 5 fórmula 13-2 pueden convertirse en los correspondientes fluoruros de fórmula 14-1 por el tratamiento con un reactivo de fluoración adecuado tal como Deoxo-Fluor™ o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar. Los aldehídos de fórmula 13-3 pueden convertirse en compuestos de difluoruro de fórmula 14-2 usando procedimientos análogos. Como alternativa, el tratamiento de 13-3 con reactivos organometálicos tal como un reactivo de Grignard o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar, seguido de oxidación del alcohol intermedio por el tratamiento con un reactivo tal como el peryodinato de Dess-Martin o similar, proporciona cetonas de fórmula 14-3. Como en los ejemplos anteriores, las cetonas de fórmula 14-3 pueden convertirse en fluoruros de fórmula 14-4 a través del tratamiento con un agente de fluoración adecuado tal como Deoxo-Fluor™ o similar.

Esquema de Reacción 14



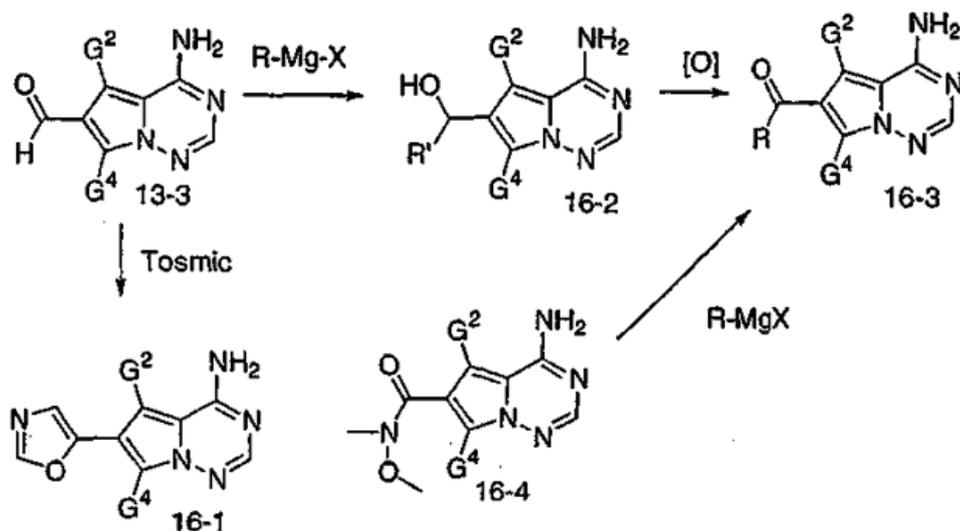
- 10 El Esquema de Reacción 15 perfila algunos procedimientos para la modificación de la funcionalidad de R³, en el que G² se define tal como antecede en el Esquema 8 y G⁴ se define como R⁴ o H. El tratamiento de compuestos de fórmula 13-2 con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o similar en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ o similar, proporciona cloruros de fórmula 15-1. El tratamiento de 15-1 con un nucleófilo apropiado (en el que Nu = R₂NH, ROH, CN⁻, RSH) en presencia de una base adecuada tal como una base de Hunig o similar en un disolvente tal como DMF o similar, proporciona compuestos de fórmula 15-2. Como alternativa, el tratamiento de 15-1 con un agente reductor tal como trietilborohidruro de litio o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar, proporciona compuestos de fórmula 15-3. El tratamiento de 15-1 con una amina, tal como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o similar o una amina terciaria, tal como base de Hunig o similar, proporciona compuestos de fórmula 15-4. Como alternativa, las aminas de fórmula 15-4 pueden prepararse a partir de los correspondientes aldehídos de fórmula 13-3 por el tratamiento con una amina, tal como una amina primaria o secundaria (cíclica o acíclica), en presencia de un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o similar en un disolvente adecuado tal como dicloroetano o similar.
- 15
- 20

Esquema de Reacción 15



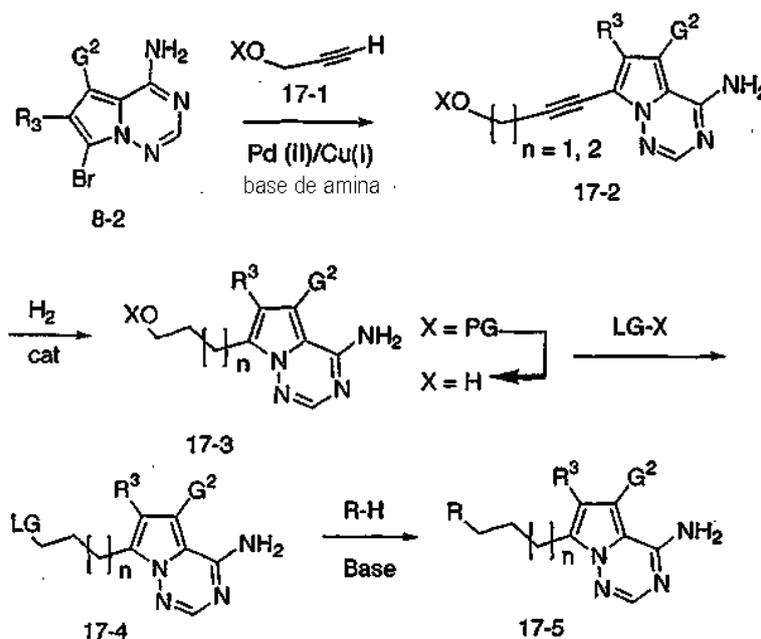
El Esquema de Reacción 16 perfila algunos procedimientos para la modificación de la funcionalidad de R^3 , en el que G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8 y G^4 se define como R^4 o H. Por lo tanto, el tratamiento de 13-3 con (p-tolilsulfonyl)metil isocianato o similar en presencia de una base tal como hidruro de sodio o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar, proporciona compuestos de oxazol de fórmula 16-1. El tratamiento de 13-3 con un reactivo de Grignard o similar en un disolvente adecuado tal como THF o similar, proporciona alcoholes de fórmula 16-2. La oxidación de 16-2 con un reactivo tal como el peryodinato de Dess-Martin o similar en un disolvente tal como THF o similar, proporciona cetonas de fórmula 16-3. Como alternativa, el tratamiento de amidas de fórmula 16-2 con compuestos organometálicos tal como reactivos de Grignard en condiciones similares proporciona cetonas de fórmula 16-3 directamente.

Esquema de Reacción 16



El Esquema de Reacción 17 perfila procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula 17-5, en el que G² se define tal como antecede en el Esquema 8. Por lo tanto, la reacción de compuestos de fórmula 8-2 con un acetileno terminal apropiado de fórmula 17-1 (en el que X = H o un grupo protector adecuados tal como un trialquilsilano) en presencia de un catalizador de Pd(II), un cocatalizador de Cu(I) y una base de amina tal como pirrolidina o trietilamina o similar, en un disolvente tal como DMF o similar, proporciona compuestos de fórmula 17-2. La reducción del triple enlace usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador de metal tal como PtO₂ o similar en un disolvente tal como ácido acético o similar, proporciona compuestos de fórmula 17-3. La conversión de 17-3 en compuestos de fórmula 17-4 (en los que LG es un grupo saliente adecuado) puede realizarse por procedimientos conocidos en la técnica. Si fuera necesario, un grupo protector (PG) puede retirarse por procedimientos conocidos en la técnica antes de la conversión en 17-4. El tratamiento de 17-4 con una amina primaria o secundaria, o un alcohol primario, en presencia de una base adecuada tal como fosfato de potasio o similar o una amina terciaria, tal como una base de Hunig o similar, proporciona compuestos de fórmula 17-5.

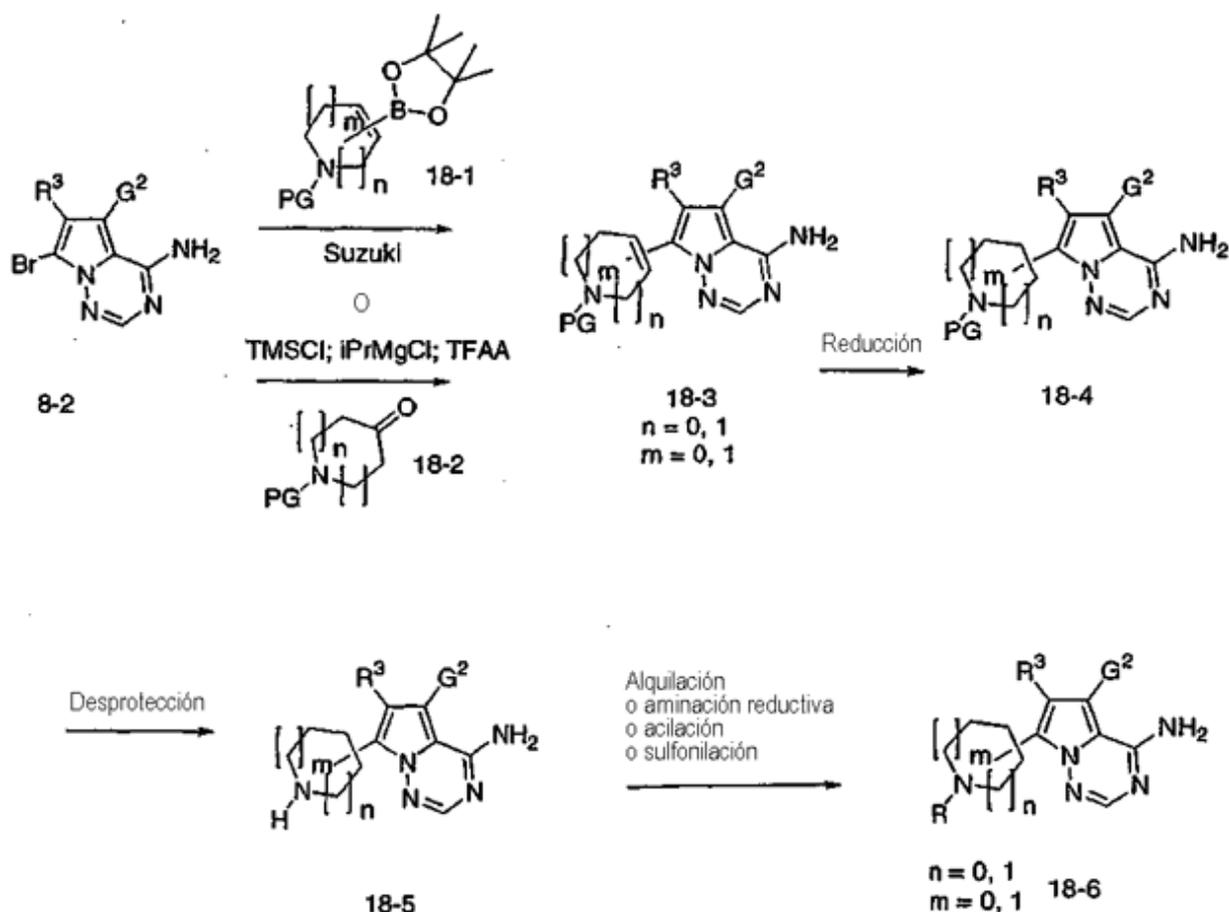
Esquema 17



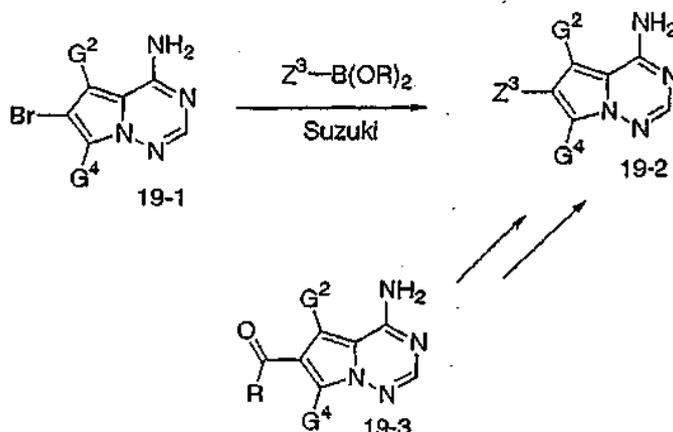
El Esquema de Reacción 18 describe la preparación de compuestos de fórmula 18-5 (R⁴ = piperidina, pirrolidina o azetadina no sustituida) o 18-6 (R⁵ = piperidina, pirrolidina o azetadina opcionalmente sustituida) en los que G² se define tal como antecede en el Esquema 8. El tratamiento de compuesto 8-2 con un boronato tal como 18-1 en

condiciones bien conocidas en la técnica proporciona las aminas di-deshidrocíclicas protegidas de forma apropiada de fórmula 18-3. Como alternativa, tales aminas protegidas pueden prepararse por la conversión de 8-2 en un reactivo de Grignard, lo que puede realizarse por reacción con un reactivo de Grignard apropiado tal como cloruro de isopropil magnesio, en presencia de un agente de protección temporal tal como cloruro de tri-metilsililo en un disolvente tal como THF. Se hace que este reactivo de Grignard formado a partir de 8-2 reaccione con una piperidona protegida de fórmula 18-2 para proporcionar, después de un tratamiento electrofílico que elimina el compuesto de hidroxilo intermedio, compuestos de fórmula 18-3. La reducción del doble enlace de 18-3 con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como PtO_2 o similar en un disolvente tal como ácido acético o similar, proporciona aminas cíclicas de fórmula 18-4. La desprotección de 18-4 usando procedimientos bien conocidos en la técnica (desprotección catalizada por ácido de BOC carbamato, por ejemplo) proporciona compuestos de fórmula 18-5. La reacción de compuestos de fórmula 18-4 con un agente de alquilación apropiado tal como carbonato de etileno en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio proporciona compuestos de la fórmula 18-6. Los compuestos de fórmula 18-6 también se preparan por el tratamiento de compuestos de la fórmula 18-5 con un aldehído tal como formaldehído y similares y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o similar en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano o similar. Los compuestos de fórmula 18-6 también pueden prepararse por la reacción de las aminas de fórmula 18-5 con un reactivo de acilación o de sulfonación, tal como un anhídrido de acilo, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o similar, en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato de potasio, una amina terciaria o similar, en disolventes apropiados tal como THF, diclorometano, u otros.

Esquema 18



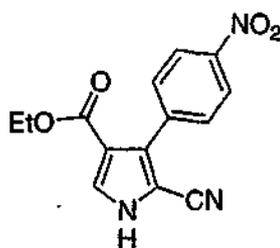
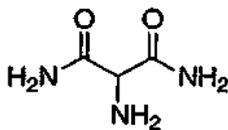
El Esquema de Reacción 19 describe la preparación de compuestos de fórmula 19-2, en los que Z^3 se define como un subconjunto de R^3 que contiene funcionalidades arilo y heteroarilo, G^2 se define tal como antecede en el Esquema 8 y G^4 se define como R^4 o H. Tales compuestos pueden prepararse por reacción de bromuros de fórmula 19-1 con boronatos o ácidos borónicos de fórmula $\text{H}_3\text{-B(OR)}_2$ en condiciones de acoplamiento de Suzuki bien conocidas por los expertos en la técnica. Como alternativa, compuestos de carbonilo de fórmula 19-3 ($\text{R} =$ alquilo o H) pueden convertirse en compuestos de fórmula 19-3 usando muchas rutas bien conocidas por los expertos en la técnica (tal como se muestra en el Esquema 16, por ejemplo).

Esquema de Reacción 19

Además, puede ser necesario proteger y desproteger los grupos sensibles o reactivos en el compuesto de la presente divulgación durante cualquiera de los procedimientos anteriores. Los grupos de protección en general pueden añadirse y retirarse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, (1999).

5

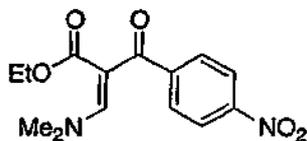
Con el fin de que la presente invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solo para fines de ilustración, y no han de interpretarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno. Todas las publicaciones que se mencionan en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

10 **Preparación de Productos intermedios****Producto intermedio A: Preparación de 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo**Preparación 1**Etapla 1: Preparación de 2-aminomalonamida**

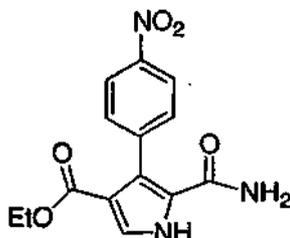
15

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l equipado con un agitador superior se cargó con clorhidrato de amino malonato de dietilo comercialmente disponible (338 g, 1,596 mol). Amoniaco 7 N en MeOH (2 l) se retiró del congelador y se añadió frío en una porción. La totalidad de los accesos de entrada se cubrieron con tapones de plástico. A lo largo de 1 h la mezcla de reacción pasó a ser de un color amarillo claro. El matraz se purgó una vez sin aumento observable alguno en la presión. La mezcla se dejó en agitación durante una noche. Se formó un precipitado, que se aisló por filtración. El polvo se lavó con MeOH (500 ml). El polvo de color amarillo claro se secó durante la noche al vacío para proporcionar la diamida 2 (170 g, 1,45 mol, 91 % de rendimiento).

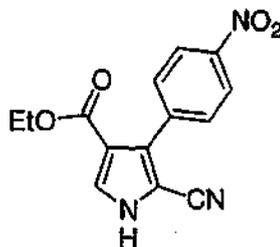
20

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

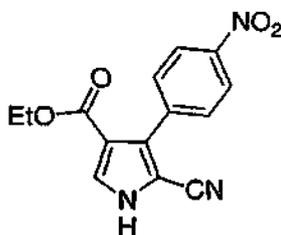
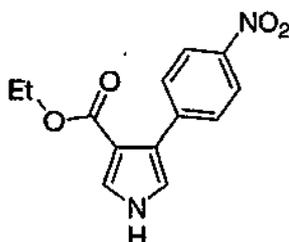
A una solución de 4-nitro benzoilacetato de etilo (50 g, 210,8 mmol) en tolueno (500 ml) se añadió dimetil acetal de dimetilformamida (42,3 ml, 316,2 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de Hexanos a 10 % de EtOAc; 90 % de Hexanos hasta que se retiraron impurezas no polares, a continuación 75 % de EtOAc; 25 % de Hex a 100 % de EtOAc para el producto) para proporcionar un sólido de color amarillo en un 87 % de rendimiento (54 g, 184,8 mmol). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,26 - 8,22 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75 - 7,73 (m, 2 H), 3,83 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,27 (s a, 3 H), 2,69 (s a, 3 H), 0,83 (t, J = 7,2, 3 H); TR de CL-EM = 2,80 min; EM {M+H}⁺ = 292,9.

10 **Etapa 3: Preparación de 5-(aminocarbonil)-4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo del título**

Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con 3-(dimetilamino)-2-(4-nitrobenzoil)acrilato de etilo (63,59 g, 217,5 mmol) y 2-aminomalonamida (33,12 g, 282,8 mmol) y AcOH (800 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El material de partida apareció consumido por CCF. El AcOH se retiró a presión reducida y se añadió TFA (400 ml). La mezcla se calentó durante una noche a 60 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el TFA se retiró a presión reducida. El aceite de color naranja se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 l) y NaHCO₃ sólido se añadió hasta que la solución fue neutra. Los sólidos se filtraron y se colocaron en un matraz erlenmeyer de 1 l. Los sólidos se lavaron con H₂O (3 x 1 l) y el agua se retiró por decantación a través del filtro. En el último lavado los sólidos se vertieron sobre el filtro y se dejaron secar al aire. Los sólidos se retiraron una vez más del filtro y se lavaron con Et₂O (4 x 500 ml). El Et₂O se retiró por decantación a través del filtro y en el lavado final los sólidos se transfirieron al filtro. Una porción de adición de Et₂O (200 ml) se usó para lavar el matraz y la torta del filtro. El producto se secó en un horno de vacío a 40 °C sobre P₂O₅ durante 4 h dando 5-(aminocarbonil)-4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color castaño (55,2 g, 182 mmol, 83,7 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 12,33 (s a, 1 H), 8,19 - 8,15 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 2 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,41 (s a, 1 H), 3,99 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); TR de CL-EM = 2,79 min; EM {M+H}⁺ = 304,2.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título

Una solución de 5-(aminocarbonil)-4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (55,0 g, 181,3 mmol) en POCl₃ (500 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. El POCl₃ en exceso se retiró a presión reducida y los sólidos restantes se vertieron sobre hielo. El pH se ajustó a 8 usando NaOH 5 N y la solución se filtró. El producto se secó sobre P₂O₅ a presión reducida para dar un sólido de color marrón claro (50,9 g, 178 mmol) en 98 % de rendimiento. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 12,24 (s a, 1 H), 8,28 - 8,24 (m, 2 H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 2 H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); **CL-EM*** TR = 4,74 min; EM {M-H}⁻ = 284,0.

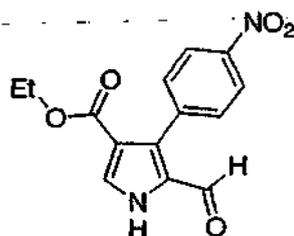
Producto intermedio A: Preparación de 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etiloPreparación 2**Etapla 1: Preparación de 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo**

5

A una solución de hexametildisilazida de litio 1 M en THF (102,4 ml, 102,4 mmol) enfriada a -77 °C se añadió 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (20,0 g, 102,4 mmol) como una solución en THF (100 ml) gota a gota durante 30 min. La solución se dejó en agitación 15 min adicionales, y a continuación (2E)-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo se añadió gota a gota (22,66 g, 102,4 mmol) como una solución en THF (250 ml) a lo largo de 1 h. La reacción se dejó calentar a ta a lo largo de 17 h. NaHCO₃ saturado acuoso (200 ml) se añadió a la mezcla de reacción seguido de EtOAc (500 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación, y la capa orgánica se recogió y se lavó con H₂O (100 ml). Las capas acuosas se sometieron a retroextracción con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron sobre gel de sílice, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de CH₂Cl₂ variando a 95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar 16,65 g del compuesto anterior como un sólido de color naranja/amarillo (63,98 mmol, rendimiento 62 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s a, 1 H), 8,19 a 8,15 (m, 2 H), 7,76 a 7,73 (m, 2 H), 7,57 a 7,56 (m, 1 H), 7,22 a 7,21 (m, 1 H), 4,18 a 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); **TR de CL-EM** = 2,90 min; CCF *R*_f = 0,47 (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc).

10

15

Etapla 2: Preparación de 5-formil4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

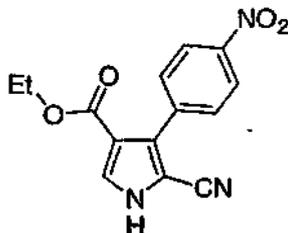
A una solución de DCE (100 ml) se añadió DMF (14,96 ml, 194,4 mmol), que se enfrió en un baño de sal con hielo. A medida que POCl₃ (18,12 ml, 194,4 mmol) se añadió lentamente, se formó un precipitado de color blanco. La solución se dejó calentar a ta mientras que se agitaba vigorosamente durante 30 min. La suspensión se enfrió de nuevo en un baño de sal con hielo. 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (46,00 g, 176,8 mmol) se añadió como una suspensión en DCE (500 ml). La reacción avanzó mientras se enfriaba en un baño de sal con hielo durante 1 h, y a continuación se dejó calentar a ta a lo largo de 17 h. Acetato de sodio (79,75 g, 972,2 mmol) en agua (600 ml) se añadió a continuación a la reacción y la solución se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de la refrigeración a ta, la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se calentó a reflujo en tolueno (2 l) y a la solución caliente se añadieron hexanos (200 ml). La solución se dejó enfriar lentamente, y a lo largo de los siguientes 2 días se formaron cristales. Los cristales se recogieron, se lavaron con Et₂O (500 ml), y se secaron al vacío para dar 25,53 g del compuesto anterior como agujas de color dorado (88,57 mmol, rendimiento 50 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s a, 1 H), 9,29 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 8,25 a 8,22 (m, 2 H), 7,81 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,74 a 7,71 (m, 2 H), 4,12 a 4,06 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,15 a 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); **TR de CL-EM** = 2,75 min; CCF *R*_f = 0,16 (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc).

20

25

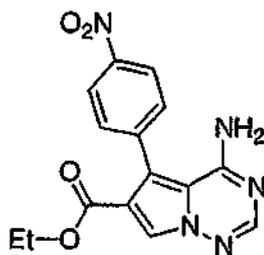
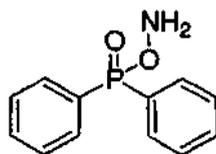
30

35

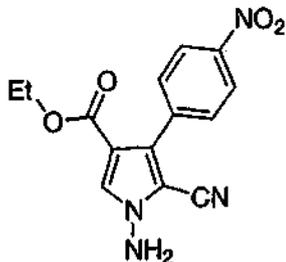
Etapla 3: Preparación de 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 A una solución de piridina (400 ml) se añadió 5-formil-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (24,55 g, 85,17 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (6,51 g, 93,7 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h, anhídrido acético (17,68 ml, 187,4 mmol) se añadió, y la solución se calentó a 80 °C durante 17 h. Después de la refrigeración a ta, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y a continuación se diluyó con EtOAc (300 ml) y H₂O (300 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación, y la capa orgánica se aisló mientras que las capas acuosas se sometieron a retroextracción con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto a continuación se trituró con CH₂Cl₂ - Et₂O (1:1 en v/v, 300 ml). El sólido se recogió, se lavó con Et₂O (150 ml), y se secó al vacío para dar 18,94 g del compuesto anterior como un sólido de color blanco esponjoso (66,40 mmol, rendimiento 78 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 13,24 (s a, 1 H), 8,30 a 8,27 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,74 a 7,71 (m, 2 H), 4,16 a 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,18 a 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); **TR de CL-EM** = 2,97 min; **CCF** R_f = 0,20 (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc).

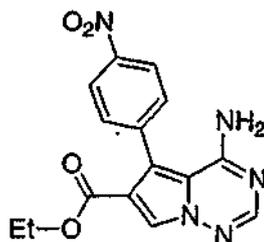
15 **Producto intermedio B: Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo**

**Etapla 1: Preparación de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina**

20 Un matraz de fondo redondo (rbf) de 4 bocas de 5 l equipado con un agitador superior y un termopar se cargó con; (1) una solución de NaOH (60,85 g, 1,52 mol, 2,4 equiv.) en 180 ml de agua, (2) una solución de hidroxilamina-HCl (110,12 g, 1,58 mol, 2,5 equiv.) en 180 ml de agua y (3) 180 ml de dioxano. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/acetona a 0 °C. Se añadieron 150 g de hielo, seguido de una solución previamente enfriada (a aproximadamente 10 °C) de cloruro difenilfosfínico (150,0 g, 0,634 mol, 1 equiv.) en 180 ml de dioxano (todo añadido al mismo tiempo). La reacción se volvió muy espesa con un precipitado de color blanco, requiriendo agitación vigorosa. La temperatura interna se elevó a 22 °C. Después de 5 minutos adicionales agitando (10 minutos máximo), la mezcla de reacción se diluyó con 2,5 l de agua enfriada con hielo y se filtró a través de un embudo fritado grande (15 cm de diámetro). El material en bruto se dejó drenar sobre la frita durante una hora, a continuación se transfirió de vuelta al rbf de 5 l. El sólido se suspendió en 500 ml de solución de NaOH 0,25 N enfriada con hielo y se agitó vigorosamente durante cinco minutos (no más de 10 min), a continuación se filtró de nuevo, lavando 2 x con agua enfriada con hielo y se dejó secar durante una noche sobre el filtro fritado. El material parcialmente seco se secó durante 12 h en un horno de vacío (50 °C, 0,1 torr (13,33 Pa)) y a continuación se trituró bien con un mortero y una mano de mortero. 16 h adicionales de secado en el horno de vacío dieron 122 g (82 %) del compuesto anterior en forma de un polvo de color blanco.

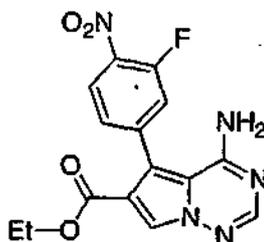
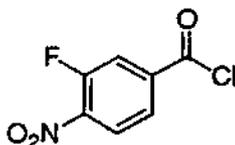
Etapa 2: Preparación de 1-amino-5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l se equipó con un condensador de reflujo y un agitador superior y se cargó con 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (20 g, 70,11 mmol). A una solución rápidamente agitada en DMF (1 l) se añadió NaH (5 x 500 mg, 98 mmol) en porciones durante 20 min. La solución de color marrón oscuro se dejó en agitación durante 10 min adicionales. El reactivo de aminación (óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina) se añadió en una porción (21,26 g, 91,14 mmol). La mezcla de reacción se solidificó de manera inmediata. Tras calentar a 60 °C los sólidos comenzaron a dispersarse. La mezcla se calentó por último a 80 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se retiraron por filtración. La torta de filtro se lavó con EtOAc (200 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en Et₂O (300 ml) y se filtró para proporcionar un 69 % de rendimiento del producto (14,37 g, 47,86 mmol) como un polvo de color castaño claro. El producto se usó sin purificación adicional. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,29 - 8,24 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,71 - 7,68 (m, 2 H), 6,71 (s, 2 H), 4,09 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); **HPLC TR** = 3,15 min.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

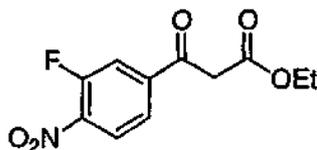
A una suspensión agitada de 1-amino-5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (14,37 g, 47,86 mmol) en EtOH (800 ml) se añadió acetato de formamidinio (40 g, 383 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se dejó en agitación durante el fin de semana. La reacción se había completado en CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El recipiente de reacción se aclaró con H₂O (200 ml). La torta de filtro se puso en un vaso de precipitados y se lavó con H₂O (300 ml). La suspensión de color amarillo se filtró de nuevo y la torta de filtro se lavó con H₂O (2 x 250 ml). El sólido de color amarillo se secó durante la noche a presión reducida para proporcionar 83 % de rendimiento del compuesto del título (13 g, 39,72 mmol). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,27 - 8,24 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,66 - 7,62 (m, 2 H), 4,07 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); **TR de CL-EM** = 2,87 min; EM {*M*+*H*}⁺ = 328,2.

Producto intermedio C: Preparación de 4-amino-5-(3-fluoro-4-nitrofenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

**Etapa 1: Preparación de cloruro de 3-fluoro-4-nitrobenzoilo**

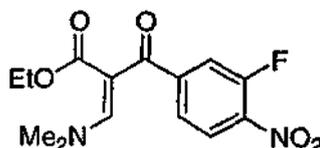
A una suspensión de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (30 g, 162,0 mmol) en tolueno (500 ml) se añadió SOCl_2 (35 ml, 486 mmol). La reacción se calentó a 110 °C punto en el que la reacción se volvió homogénea. La reacción se agitó a 110 °C durante 3 h. La reacción no se había completado, por lo que se añadió una porción adicional de SOCl_2 (10 ml). La reacción se agitó durante 3 h adicionales. Por lo tanto, quedó una pequeña cantidad de material de partida, se añadió una porción final de SOCl_2 (10 ml) y la reacción se calentó durante 2 h. La solución de color verde resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Se añadió tolueno (300 ml) al aceite resultante y se retiró a presión reducida (2 x). El producto se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etilo



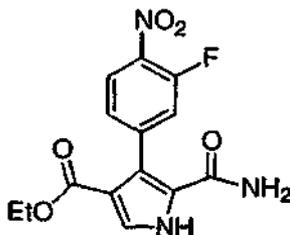
Un matraz de fondo redondo de 2 l se equipó con un motor de agitación mecánica y entrada de nitrógeno. A una solución a 10 °C de 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio (55,15 g, 324 mmol) en THF (500 ml) se añadió MgCl_2 (38,56 g, 405 mmol) y Et_3N (45 ml, 324 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C y en agitación durante 3 h. Se añadió una solución de cloruro de 3-fluoro-4-nitrobenzoilo (- 162 mmol) en THF (200 ml). La reacción se volvió de color amarillo de forma instantánea y se formó un precipitado. Se añadió THF (200 ml) para asegurar que la agitación no se viera dificultada. El análisis de CCF indicó que la reacción se había completado no obstante la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl 2 N (1 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (500 ml), H_2O (300 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto deseado (37,65 g, 147 mmol) se aisló por cromatografía en columna ultrarrápida en 91 % de rendimiento (1:1 Hex EtOAc) en forma de un sólido de color amarillo como una mezcla de tautómeros ceto (75 %) y enol (25 %). **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) Tautómero ceto δ 8,29 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 1 H), 8,10 (dd, $J = 1,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,11 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); Tautómero enol δ 12,44 (s a, 1 H), 8,22 (app t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 8,05 (dd, $J = 1,2, 2,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,25 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); TR de CL-EM = 3,14 min; EM $\{M+H\}^+ = 311,0$.

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



A una solución de 3-fluoro-4-nitro benzoilacetato de etilo (39,0 g, 153,0 mmol) en tolueno (300 ml) se añadió dimetilacetato de dimetilformamida (30,7 ml, 229,5 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de Hexanos a 10 % de EtOAc; 90 % de Hexanos hasta que se retiraron impurezas no polares, a continuación 75 % de EtOAc; 25 % de Hex a 100 % de EtOAc para el producto) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo en un 95 % de rendimiento (45,21 g, 145,7 mmol). **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (dd, $J = 8,4, 7,8$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J = 1,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 3,87 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,32 (s a, 3 H), 2,71 (s a, 1 H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); **CL-EM* TR** = 4,52 min; EM $\{M+H\}^+ = 311,1$.

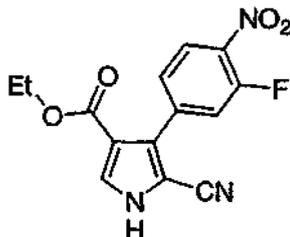
Etapa 4: Preparación de 5-(aminocarbonil)-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(dimetilamino)-2-(3-fluoro-4-nitrobenzoil)acrilato de etilo (51,74 g, 166,75 mmol) y 2-aminomalonaamida (23,4 mg, 200 mmol) y AcOH (1 l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El material de partida apareció consumido por CCF. El AcOH se retiró a presión reducida y se añadió TFA (300 ml). La mezcla se calentó durante una noche a 60 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el TFA se retiró a presión reducida. El aceite de color naranja se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (1 l),

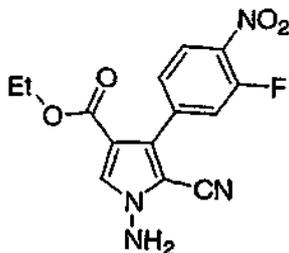
a continuación se añadió NaHCO_3 sólido hasta que la solución fue neutra. Los sólidos se filtraron y se colocaron en un matraz erlenmeyer de 1 l. Los sólidos se lavaron con H_2O (3 x 1 l) y el agua se retiró por decantación a través del filtro. En el último lavado los sólidos se vertieron sobre el filtro y se dejaron secar al aire. Los sólidos se retiraron una vez más del filtro y se lavaron con Et_2O (4 x 500 ml). El Et_2O se retiró por decantación a través del filtro y en el lavado final los sólidos se transfirieron al filtro. Una porción de adición de Et_2O (200 ml) se usó para lavar el matraz y la torta del filtro. El producto deseado se secó en un horno de vacío a 40°C para proporcionar un sólido de color castaño claro (36,8 g, 114,5 mmol, 69 % de rendimiento). **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,28 (s a, 1 H), 8,07 (app t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (dd, $J = 12,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,28 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 7,25 (s a, 1 H), 6,72 (s a, 1 H), 4,01 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); **CL-EM* TR** = 4,45 min; **EM** $\{M-H\}^- = 320,1$.

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



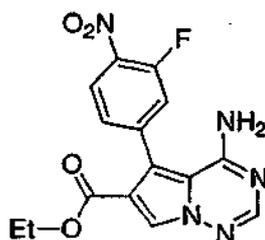
Una solución del 5-(aminocarbonil)-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo intermedio (36,8 mg, 114,5 mmol) en POCl_3 (500 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. El POCl_3 en exceso se retiró a presión reducida y los sólidos restantes se vertieron sobre hielo. El pH se ajustó a 8 usando NaOH 5 N y la solución se filtró. El producto se secó durante la noche a presión reducida para dar un sólido de color marrón claro (33,85 g, 111,6 mmol) en 97 % de rendimiento. **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,32 (s a, 1 H), 8,21 (app t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,73 (dd, $J = 12,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 4,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); **HPLC TR** = 3,16 min.

15 **Etapa 6: Preparación de 1-amino-5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo**



20 A una solución de 5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (31,9 g, 105,2 mmol) en DMF (1,5 l) se añadió lentamente NaH (34,54 g, 136,7 mmol). Después de que hubo cesado el desprendimiento del gas, se añadió óxido de (aminoxil)(difenil)fosfina (34,4 g, 147,3 mmol) en una porción. Después de la adición de óxido de (aminoxil)(difenil)fosfina la mezcla de reacción se solidificó. La mezcla de reacción se calentó a 80°C , tiempo durante el cual los sólidos se descomposieron y la mezcla se agitó libremente. La reacción se calentó durante 3 h, a continuación se enfrió y el DMF se retiró a presión reducida. La pasta restante se disolvió en EtOAc (500 ml) y se filtró para retirar una gran parte del ácido fosfínico. La torta de filtro se lavó con EtOAc y los compuestos orgánicos se concentraron al vacío. El producto se purificó por cristalización en ACN caliente para proporcionar un sólido de color castaño (24,0 g, 75,31 mmol) en 71 % de rendimiento. **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (app t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,71 (dd, $J = 12,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 4,11 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

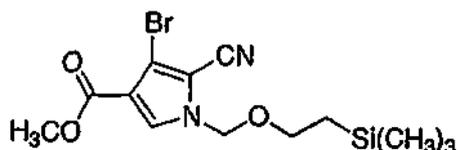
25 **Etapa 7: Preparación del compuesto del título**



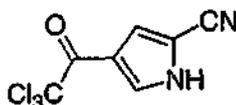
30 A una suspensión de 1-amino-5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (19,8 g, 62,2 mmol) en EtOH (600 ml) se añadió acetato de formadina (51,8 g, 497,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C

5 durante una noche. La reacción no estaba completada por lo que se añadió una porción adicional de acetato de formadina (10,0 g, 96,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió y el EtOH se retiró a presión reducida. Los sólidos restantes se suspendieron en H₂O (1 l). La suspensión se filtró para proporcionar el compuesto del título (19,6 g, 56,76 mmol) en forma de un sólido de color amarillo en un 91 % de rendimiento. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1 H), 8,19 (app t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 1 2,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 4,09 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); **TR de CL-EM** = 2,90 min; EM {M+H}⁺ = 346,0.

Producto intermedio D: Preparación de 4-bromo-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

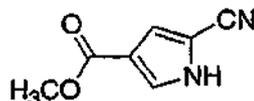


Etapa 1: Preparación de 4-(tricloroacetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo



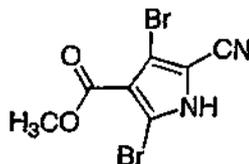
15 Cloruro de tricloroacetilo (44,4 g, 27,3 ml, 244 mmol) en diclorometano (75 ml) se añadió durante 20 min a una suspensión agitada mecánicamente de tricloruro de aluminio (54,3 g, 407 mmol) en diclorometano (150 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, y a continuación se añadió 2-cianopirrol (15,0 g, 163 mmol) en diclorometano (75 ml) durante 30 min. La reacción se calentó a reflujo durante 5 h y a continuación se dejó enfriar. La reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y a continuación se interrumpió lentamente con agua (300 ml). Las capas se separaron y a continuación la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a presión reducida para dar un rendimiento cuantitativo del producto deseado (39,0 g, 100 %) que contenía impurezas traza. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H).

Etapa 2: Preparación de 5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

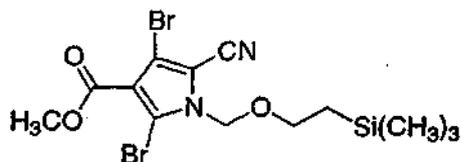


25 Metóxido de sodio (17,8 g, 329 mmol) se añadió a una solución de 4-(tricloroacetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (39,0 g, 164 mmol) en metanol (350 ml). La reacción se agitó durante 16 h y a continuación el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (800 ml) y la solución se ajustó a pH 6 usando ácido clorhídrico 1 M. Las capas se separaron y a continuación la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a presión reducida para dar el producto esperado (24,2 g, 98 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H).

30 **Etapa 3: Preparación de 2,4-dibromo-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo**

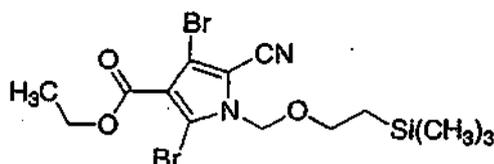


35 Bromo (54,1 g, 17,4 ml, 338 mmol) se añadió lentamente (20 min) a una solución enfriada (0 °C) de 5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (24,2 g, 161 mmol) en solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (500 ml). El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (400 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El material se lavó con ácido clorhídrico 1 M para dar el producto deseado (44,8 g, 90 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 3,77 (s, 3 H).

Etapa 4: Preparación de 2,4-dibromo-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

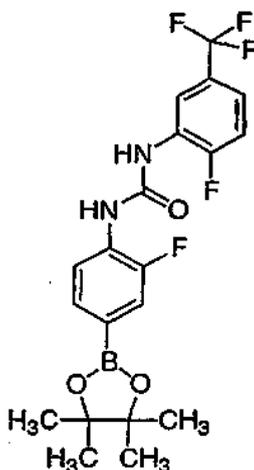
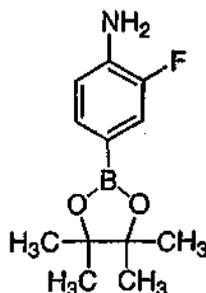
Carbonato de potasio (56,5 g, 409 mmol) se añadió a una solución a 0 °C de 2,4-dibromo-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (42,0 g, 136 mmol) en dimetilformamida (250 ml). Después de que cesara el desprendimiento de gas, 2-(clorometoxi)etil(trimetil)silano (34,1 g, 36,1 ml, 205 mmol) se añadió durante 20 min. La reacción se agitó durante 2 h y a continuación se vertió en agua (3 l). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) y a continuación los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con Hexano para dar el producto deseado (44,1 g, 73 %). **RMN de ¹H** (DMSO-d₆) δ 5,51 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,62, (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 0,91, (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 0,00 (s, 9 H).

10 **Producto intermedio E: Preparación de 2,4-dibromo-5-ciano-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo**



El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio D se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de metanol en la etapa 2 por etanol.

15 **Producto intermedio F: Preparación de 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

Preparación 1**Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina**

4-Bromo-2-fluoroanilina (45,00 g, 236,8 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (66,15 g, 260,5 mmol, 1,1 equiv.) se añadieron como sólidos a un matraz a continuación se disolvieron en 1,4-dioxanos (250

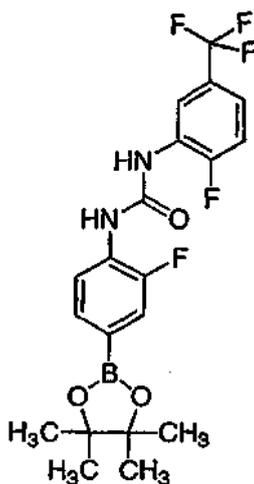
ml) y se colocaron bajo N₂. La reacción se llevó a través de cinco ciclos de purga - llenado usando alto vacío y nitrógeno. A esta solución se añadió acetato de potasio (69,72 g, 710,4 mmol, 3 equiv.) y la reacción se llevó de nuevo a través de tres ciclos de purga - llenado usando alto vacío y nitrógeno. A la reacción se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,20 g, 7,1 mmol, 0,03 equiv.). La reacción se llevó una última vez a través de cinco ciclos de purga - llenado usando alto vacío y nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche (17 h). Después de enfriar a ta, se añadió EtOAc (1000 ml) y la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en diclorometano y el producto deseado (50,84 g, 90,6 % de rendimiento) se obtuvo después de cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 Hexanos:EtOAc). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,12 (dd, 1 2,1, 1,2 Hz, 1 H), 6,70 (t, 7,9 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H), 1,22 (s, 12H); EM [M+H]⁺ = 238, **TR de CL-EM** = 3,35 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

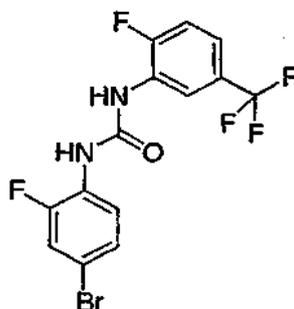
A una solución de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,65 g, 32,3 mmol, 1 equiv.) en 1, 2-dicloroetano (76,5 ml) se añadió 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (4,9 ml, 33,9 mmol, 1,05 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante una noche. Precipitaron sólidos de color blanco a partir de la mezcla de reacción y se filtraron y se lavaron con hexanos (3 x). Los sólidos se secaron al vacío para obtener 8,75 g (61,3 % de rendimiento) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,45 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 9,32 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 8,63 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,34 (m, 4 H), 1,27 (s, 12H); EM [M+H]⁺ = 443, **TR de CL-EM** = 4,50 min

Producto intermedio F: Preparación de N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Preparación 2



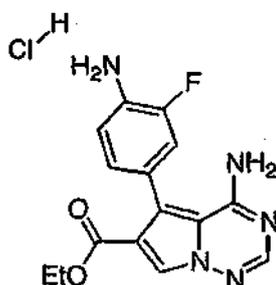
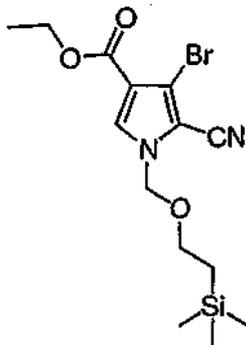
Etapa 1. Preparación de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]urea



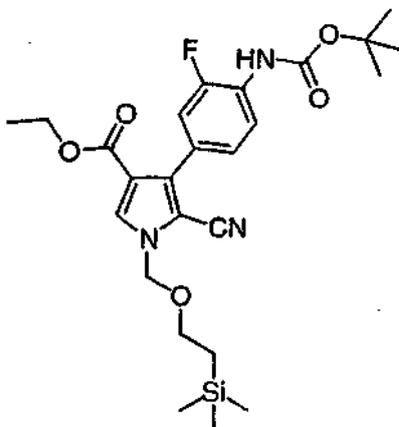
A una solución de 1,2 dicloroetano (100 ml) se añadió 4-bromo-2-fluoroanilina (5,00 g, 26,31 mmol) seguido de fenilisocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilo (5,67 g, 27,63 mmol) en una porción. La solución se dejó en agitación durante una noche a ta, y los sólidos resultantes se filtraron y se enjuagaron con 1,2 dicloroetano (3 x 5 ml). Una segunda cosecha de producto se obtuvo mediante la concentración de las aguas madre y volviendo a disolver en 1,2 dicloroetano (20 ml). La solución se calentó brevemente a reflujo y tras el enfriamiento el producto deseado precipitó. El sólido se filtró y se enjuagó con 1,2 dicloroetano (3 x 5 ml). La cantidad total de sólidos de color blanco obtenidos fue de 10,13 g (25,64 mmol, 97,4 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,60 (d, *J* = 7,2 Hz 1H), 8,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 a 7,50 (dd, *J* = 8,9, 2,2 1H), 7,48 (m, 1 H), 7,40 a 7,32 (m, 2 H); **TR de CL-EM** = 4,22 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

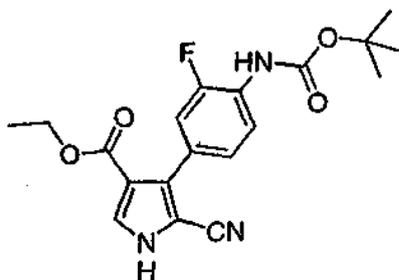
A una solución de 1,4-dioxano (60 ml) se añadió el Producto intermedio B (N-(4-bromo-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(tri-fluorometil) fenil]urea) (10,00 g, 25,31 mmol). Se añadió DMF gota a gota hasta que la solución fue homogénea y la reacción se desgasificó 3 veces. A esta solución se añadió bis(pinacolato)diboro (7,71 g, 30,37 mmol) en una porción. La reacción se desgasificó 5 veces y acetato de potasio (7,45 g, 75,92 mmol) se añadió a continuación en una porción. La reacción se desgasificó de nuevo 3 veces. A esta reacción heterogénea se añadió dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (925 mg, 1,26 mmol) y la reacción se desgasificó 5 veces adicionales y a continuación se calentó a 80 °C durante una noche (17 h). Después de enfriar a ta, la reacción se filtró a través de una almohadilla delgada de sílice para retirar los sólidos y a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1 a 5:1 Hex:EtOAc) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (12,24 g, 27,68 mmol). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,63 (d, *J* = 7,4 Hz 1H), 8,28 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,52 a 7,35 (m a, 4 H), 1,27 (s, 12H); EM [M+H]⁺ = 443; **TR de CL-EM** = 4,31 min.

Producto intermedio G: Preparación de clorhidrato de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo**Etapa 1: Preparación de 4-bromo-5-ciano-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo**

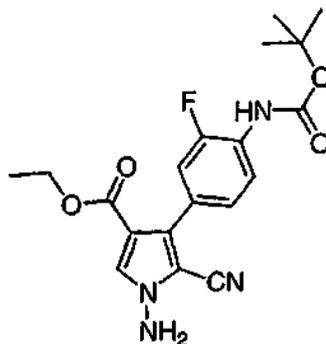
Una solución del Producto intermedio E (2,4-dibromo-5-ciano-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (42,10 g, 92,9 mmol)) en THF 1,0 l se enfrió a -65 C y una solución de n-butil litio en hexanos (1,6 M, 87,09 ml, 139,3 mmol) se añadió gota a gota durante 20 min. Después de 15 minutos adicionales, la reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (14,86 ml, 464 mmol). La reacción se diluyó con Et₂O (1 l) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de un lecho de sílice. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (33,91 g, 97,8 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 4,28 (c, *J* = 7 Hz, 2 H), 3,55 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 1,32 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 0,89 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 0,00 (s, 9 H); GCMS [M+H]⁺ = 372,9; **GCMS TR** = 5,43. **TR de CL-EM** = 3,94.

Etapa 2: Preparación de 4-{4-[(tertbutoxicarbonilamino)-3-fluorofenil]-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

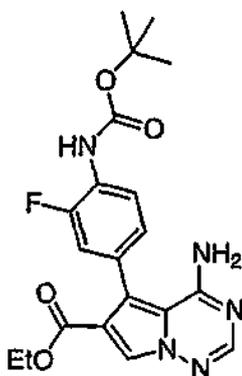
5 Una suspensión desgasificada de acetato de paladio (II) (1,86 g, 8,304 mmol) en dioxano (20 ml) se trató con trifetilfosfina (8,71 g, 33,2 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 min. La suspensión de color amarillo a continuación se diluyó con dioxano (500 ml) y se trató con 4-bromo-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (31,70 g, 83,04 mmol) y Producto intermedio F ([2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de t-butilo (27,83 g, 87,19 mmol)). La solución se desgasificó y se rellenó con N₂ (2 x) antes del tratamiento con carbonato de sodio acuoso (2 N, 83,04 ml, 166,1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se rellenó con N₂ (2 x) a continuación se calentó a 80 C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (200 ml) y hexanos (200 ml). Después de lavar con bicarbonato de sodio (1 x) y salmuera (1 x) la capa orgánica se filtró y pasó a través de una gran almohadilla de gel de sílice. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título como un semisólido viscoso (31,0 g, 75,2 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1 H), 8,14 (, 1 H), 7,71 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 5,50 (s, 1 H), 4,16 (c, J = 7 Hz, 2 H), 3,59 (t, J = 8 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,50 (s, 9 H), 0,90 (t, J = 8 Hz, 2 H), 0,00 (s, 9 H); EM [M+Na]⁺ = 526,4; **TR de CL-EM** = 4,09.

Etapa 3: Preparación de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

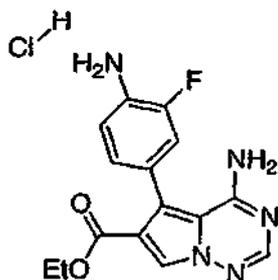
20 4-{4-[(tertbutoxicarbonilamino)-3-fluorofenil]-5-ciano-1-[[2-(trimetil-silil)-etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (31,00 g, 63,8 mmol) se recogió en 400 ml de solución de fluoruro de terc-butilamonio en THF (1 N, 400 ml, 400 mmol) que se habían secado con 3 A MS activado. Después de 10 min la reacción apareció completa por CCF. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂HPO₄ 1 N acuoso (1 x) y agua (3 x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró a través de un lecho de sílice y se concentró para dar un sólido de color levemente naranja. Los sólidos se trituraron con éter:hexanos (1:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento libre de impurezas (20,13 g, 88,7 % de rendimiento) **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 4,10 (c, J = 7 Hz, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,14 (t, J = 7 Hz, 3 H); EM [M+Na]⁺ = 395,9; **TR de CL-EM** = 3,45.

Etapa 4: Preparación de 1-amino-4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 Un rbf de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador superior y se cargó con hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,19 g, 54,6 mmol) y DMF (550 ml). Se añadió 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (10,00 g, 45,5 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se trató con óxido de (aminoxio)(difenil) fosfina (12,74 g, 54,6 mmol) y se calentó a 60 °C. la muy espesa mezcla de reacción gradualmente se volvió una suspensión fácilmente agitada. Después de 1 h de análisis por RP-HPLC indicó que todo el material de partida se había consumido. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con 1,5 l de EtOAc y bicarbonato de sodio ac.. La capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron a través de un tapón de sílice. La trituración con éter:hexanos (1:2) dio el compuesto del título como un polvo de color amarillento (18,06 g, 46,5 mmol, 93,7 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1 H), 7,68 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8 Hz, 1 H), 6,67 (s, 2 H), 4,14 (c, J = 7 Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,18 (s, 3 H);; EM [M+Na]⁺ = 411,0; **TR de CL-EM** = 3,48.

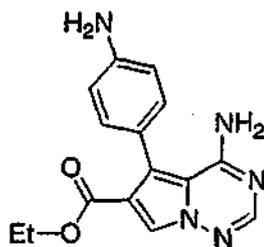
Etapa 5: Preparación de 4-amino-5-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de 1-amino-4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}-5-ciano-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (18,06 g, 46,5 mmol), acetato de formamidina (48,41 g, 464,9 mmol) y fosfato de potasio finamente molido (19,74 g, 93,0 mmol) en etanol (350 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con 1,8 l de agua. El precipitado resultante se filtró a través de una fritta sinterizada y se lavó con agua. El secado en un horno de vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (15,6 g, 80,8 %) **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,72 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 4,07 (c, J = 7 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,09 (t, J = 7 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ 415,8=;. **TR de CL-EM** = 3,05.

Etapa 6: Preparación del compuesto del título

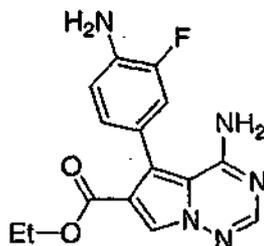
Una suspensión de 4-amino-5-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil} pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (400 mg, 0,963 mmol) en HCl 4 N en dioxano (9,63 ml, 38,5 mmol) se calentó a 60 °C durante 5 min, a continuación se enfrió a ta y se diluyó con 40 ml de éter. La filtración a través de un filtro de membrana de teflón dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (310 mg, 91,5 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,16 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,96 a 7,03 (m, 2 H), 4,13 (c, *J* = 8 Hz, 2 H), 1,15 (t, *J* = 8 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ = 316,1; TR de CL-EM = 2,39.

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



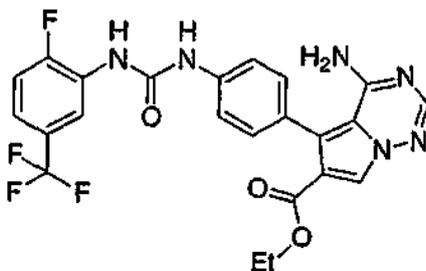
Níquel Raney (varias espátulas) se añadió a un matraz que contenía 20 ml de EtOH. El catalizador se trituró con EtOH abs (3 x 20 ml). Una suspensión del Producto intermedio B (4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (4,0 g, 12,2 mmol)) en EtOH abs (600 ml)/THF (200 ml) se añadió al matraz con el catalizador. El matraz se evacuó y volvió a llenarse con gas hidrógeno (3 x) y la reacción a continuación se colocó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con una abundante cantidad de EtOH/THF (3: 1) para dar 3,60 g del compuesto anterior en forma de un sólido de color pardo (rendimiento 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* = 7,4 Hz, 2 H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ = 298; TR de CL-EM = 1,64 min; CCF R_f = 0,30 (Acetona/CH₂Cl₂ 1:3).

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



El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio H se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio B por el Producto intermedio C. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,04 a 7,01 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 6,88 a 6,85 (m, 2 H), 6,81 a 6,77 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,11 a 4,06 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,15 a 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ = 316,1; TR de CL-EM = 2,16 min.

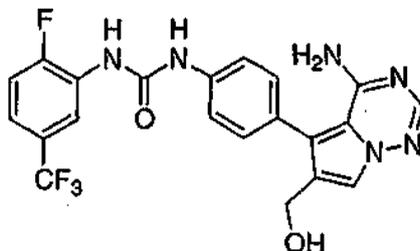
Producto intermedio J: Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)amino}fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



A una solución de DCE (200 ml) se añadió el Producto intermedio H (4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (6,40 g, 21,5 mmol)) seguido de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo isocianato (6,38 ml, 44,13 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 17 h. A la mezcla de reacción se añadió DMF (200 ml) y HCl 2 N ac. (10,8 ml, 21,5 mmol), y la solución se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y a continuación se trituró con THF/Et₂O. Se formó un sólido de color blanco que se recogió y se lavó con Et₂O. Tras secar al vacío 9,14 g de producto se aisló (18,2 mmol, 85 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s,

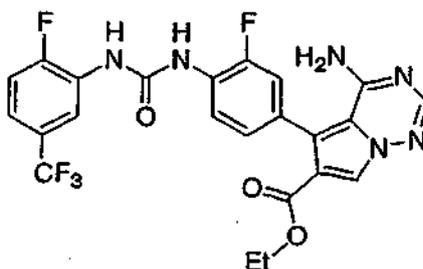
1 H), 8,97 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,6 - 7,3 (m, 5 H), 4,10 (c, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 1,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 3 H); **EM** $[M+H]^+ = 503$; **TR de CL-EM** = 3,50 min; CCF $R_f = 0,40$ (3:1 en v/v de CH_2Cl_2 -Acetona).

5 **Producto intermedio K: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



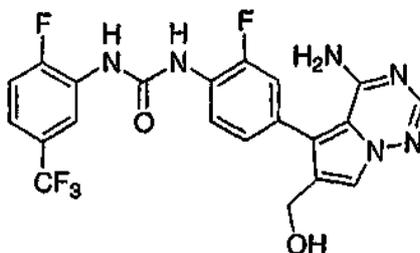
10 A una solución de THF (8,0 ml) se añadió el Producto intermedio J (80,0 mg, 0,16 mmol) seguido de DIBAL (0,8 ml, 0,8 mmol, solución 1,0 M en THF). La reacción se agitó a ta con la adición de DIBAL (2,4 ml, 2,4 mmol, solución 1,0 M en THF) en tres lotes hasta que HPLC indicó la compleción de la reacción. La reacción se diluyó con EtOAc y se interrumpió con sal de Rochelle acuosa saturada. La reacción se extrajo con EtOAc (4 x). El compuesto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó por HPLC (10 - 90 % de ACN / H_2O) dando un sólido de color amarillo (40,0 mg, 55 %). **RMN de 1H** (CD_3CN) δ 8,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,66 - 7,60 (m, 3 H), 7,42 - 7,32 (m, 4 H), 4,50 (s, 2 H); **EM** $[M+H]^+ = 461$; **TR de CL-EM** = 2,87 min.

15 **Producto intermedio L: Preparación de 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo**

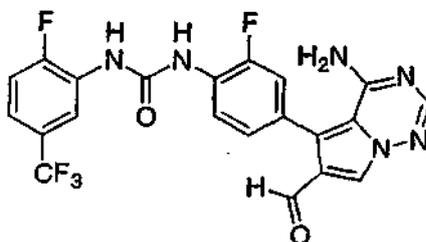


20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio J se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio H por el Producto intermedio I. **RMN de 1H** ($DMSO-d_6$) δ 9,42 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,65 a 8,63 (m, 1 H), 8,27 a 8,22 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 4,11 a 4,06 (m, 2 H), 1,14 a 1,10 (m, 3 H); **EM** $[M+H]^+ = 521,3$; **TR de CL-EM** = 2,98 min.

Producto intermedio M: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

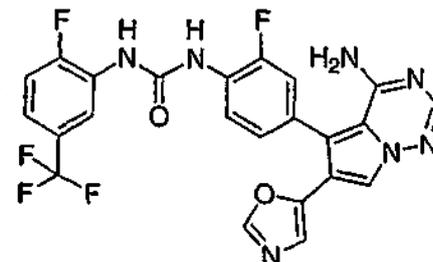


25 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio K se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio J por el Producto intermedio L. **RMN de 1H** ($DMSO-d_6$) δ 9,41 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,26 a 8,63 (m, 1 H), 8,28 a 8,24 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,53 a 7,48 (m, 1 H), 7,41 a 7,33 (m, 2 H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,01 a 4,98 (m, 1 H), 4,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H); **EM** $[M+H]^+ = 479,1$; **TR de CL-EM** = 2,49 min.

Producto intermedio N: Preparación de N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

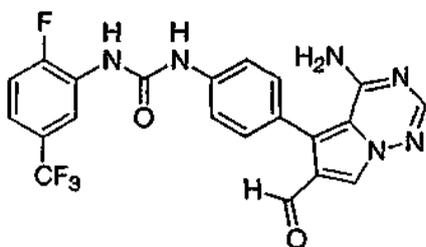
5 **Producto intermedio M** (N-[4-(4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluoro-fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) (1,02 g, 2,13 mmol) se disolvió en THF (500 ml) y a este se añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin (0,99 g, 2,35 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción a continuación se diluyó con EtOAc y NaHCO₃/Na₂S₂O₃ acuoso saturado 1:1 que se agitó durante 30 min y a continuación se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ acuoso 1:1 y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para dar 0,99 g de producto (2,10 mmol, 98 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,65 a 8,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,34 a 8,29 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,54 a 7,40 (m, 3 H), 7,27 a 7,25 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 477,1; **TR de CL-EM** = 3,07 min.

10

Producto intermedio O: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

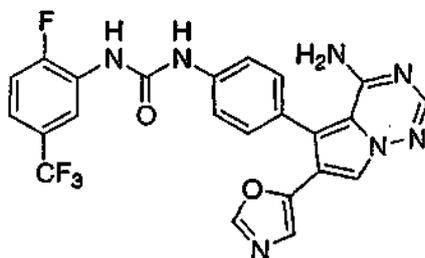
15 A una solución de MeOH (20 ml), THF (20 ml), y metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (6,30 ml, 3,15 mmol) enfriado en un baño de hielo se añadió isocianuro de tosilmetilo (0,61 g, 6,30 mmol) y Producto intermedio N (N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]urea (500 mg, 1,05 mmol)). La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 5 min y a continuación se calentó a 60 °C durante 6 h. Después de la refrigeración a ta, la solución se evaporó parcialmente y se formó un sólido que se recogió y se lavó con MeOH. El sólido se secó al vacío produciendo 140 mg de polvo de color blanco (0,27 mmol, rendimiento 26 %), **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,65 a 8,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 8,35 a 8,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,53 a 7,48 (m, 1 H), 7,42 a 7,39 (m, 1 H), 7,37 a 7,34 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 7,21 a 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 516,1; **TR de CL-EM** = 3,01 min.

20

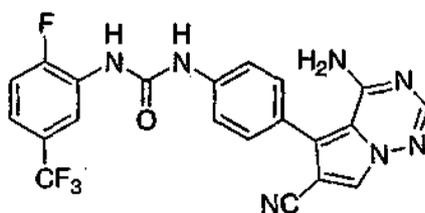
Producto intermedio P: Preparación de N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

30 **Producto intermedio K** (N-[4-(4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (40,0 mg, 0,09 mmol)) se disolvió en THF (5,0 ml) y a este se añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin (44,0 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a ta hasta que HPLC indicó la compleción de la reacción. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ acuoso saturado 1:1 (3 x). La capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó por HPLC (10 - 90 % de ACN / H₂O) para dar un sólido de color amarillo (35,0 mg, 88 %). **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 9,76 (s, 1 H), 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 459; **TR de CL-EM** = 2,95 min.

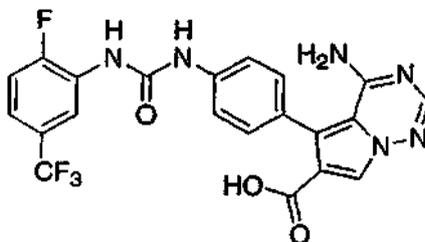
35

Producto intermedio Q: Preparación de *N*-[4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio O se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio N por el Producto intermedio P. **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 8,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,49 (s, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 498,1; **TR de CL-EM** = 2,82.

Producto intermedio R: Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

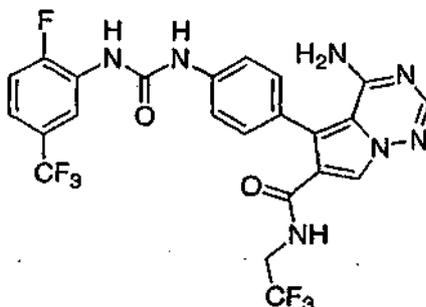
10 A una solución de piridina (40 ml) se añadió el Producto intermedio P (*N*-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (2,64 g, 5,76 mmol)) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (0,63 g, 6,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se añadió anhídrido acético (1,20 ml, 12,67 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió anhídrido acético adicional (0,27 ml, 2,88 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de la refrigeración a ta, la solución se concentró hasta la mitad del volumen original al vacío, y posteriormente se añadieron EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ ac. (100 ml) a la reacción, que a continuación se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se recogió y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc, que se lavó con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad, y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (9:1 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH). Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se trituraron en EtOH. El material se lavó con EtOH frío y se secó al vacío dando 1,45 g de un sólido de color amarillo pálido (3,18 mmol, rendimiento 55 %). **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 456,1; **TR de CL-EM** = 3,10.

Producto intermedio S: Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico

30 A una solución del Producto intermedio J (720,0 mg, 1,433 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (3 ml) se añadió NaOH 1 M (3,58 ml, 3,58 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre CHCl₃ y tampón de sulfato de pH 2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir un sólido de color pardo (623 mg, 92 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 12,17 (s a, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,62 (dd, *J* = 2 Hz, 8 Hz, 1 H), 8,07 (3, 1 H), 8,0 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,55 - 7,45 (m, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 5,0 (s a, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 475,2; **TR de CL-EM** = 2,56 min; CCF *R*_f = 0,26 (1:1:0,02 en v/v/v THF:CH₂Cl₂:MeOH).

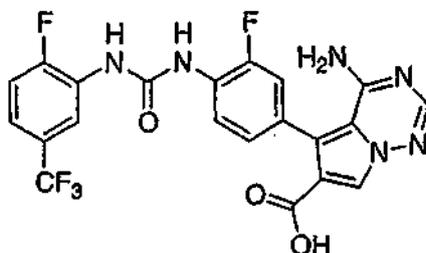
35

Producto intermedio T: Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]caxbonil]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



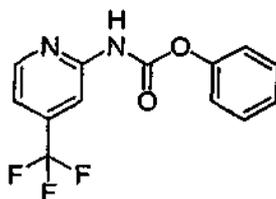
- 5 A una solución del Producto intermedio S (2,92 g, 6,16 mmol) en DMF (100 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,72 g, 6,16 mmol), 4-metilmorfolina (0,68 ml, 6,16 mmol) y 2,2, 2-trifluoroetilamina (0,48 ml, 6,16 mmol). La solución se dejó en agitación a ta durante 17 h. La mezcla de reacción bruta se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (50:45:5 en v/v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc - MeOH). Las fracciones purificadas se combinaron y se trituraron con CH₂Cl₂ / hexanos. El sólido de color blanco se recogió y se lavó con hexanos y tras secar al vacío dio 2,18 g (3,92 mmol, 64 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,64 - 8,58 (m, 1 H), 8,51 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,51 a 7,46 (m, 1 H), 7,40 a 7,30 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5,05 (s a, 1 H), 4,00 a 3,85 (m, 2 H). EM [M+H]⁺ = 556,2; **TR de CL-EM** = 3,32 min; **CCF** R_f = 0,33 (2:1 en v/v de CH₂Cl₂-THF).

15 **Producto intermedio U:** Preparación de ácido 4-amino-5-{3-fluoro-4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



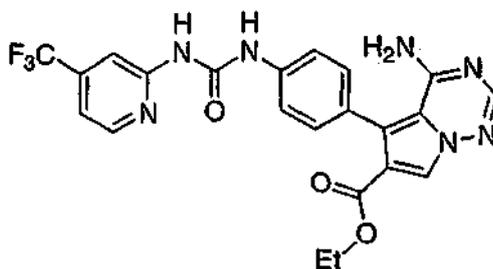
- 20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio S se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio J por el Producto intermedio L. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,65 a 8,63 (m, 1 H), 8,25 a 8,20 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 433,1; **TR de CL-EM** = 2,58 min.

Producto intermedio V: Preparación de [4-(trifluorometil) piridin-2-il]carbamato de fenilo



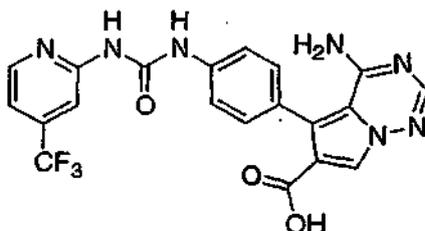
- 25 Una solución de la 2-amino-4-trifluorometilpiridina comercialmente disponible (20,86 g, 128,7 mmol) en 250 ml de CH₂Cl₂ se trató con fenilcloroformiato (17,81 ml, 141,5 mmol) y piridina (22,85 ml, 283 mmol). Durante la adición de la piridina se formó un precipitado de color amarillo y se observó una exoterma considerable. Después de 0,5 h la reacción homogénea se diluyó con 1 l de Et₂O y se lavó con tampón de bisulfato 1 N (pH 2) y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para producir un sólido de color gris. La trituración con Et₂O:hexanos (1:5) dio el compuesto del título como cristales de color blanco (33,5 g, 92 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,40 a 7,48 (m, 3 H), 7,22 a 7,31 (m, 3 H); EM [M+H]⁺ = 283,1; **TR de CL-EM** = 3,51.

Producto intermedio W: Preparación de 4-amino-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



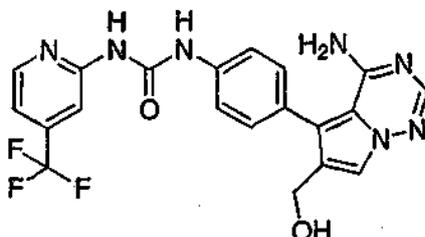
5 A una solución de THF (100 ml) se añadió [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo (1,27 g, 4,48 mmol), Producto intermedio H (4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (1,33 g, 4,48 mmol)) y tri-etilamina (0,63 ml, 4,48 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de la refrigeración a ta la solución se trituró con THF/Et₂O. El precipitado se recogió y se lavó con Et₂O. Tras secar al vacío 1,65 g de producto se aisló (3,40 mmol, 76 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,12 a 8,10 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 7,48 a 7,30 (m, 3 H), 5,15 a 5,10 (m, 1 H), 4,06 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 486,1; **TR de CL-EM** = 3,33 min; **CCF** R_f = 0,27 (3:7 en v/v THF-CH₂Cl₂).

Producto intermedio X: Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



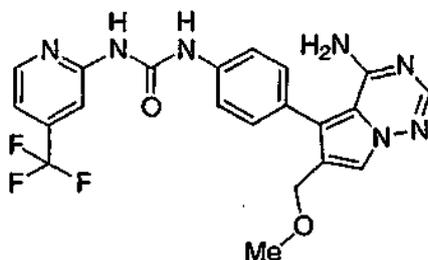
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio S se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio J por el Producto intermedio W. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 8,07 a 8,06 (m, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 7,58 a 7,56 (m, 2 H), 7,36 a 7,33 (m, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 458,0; **TR de CL-EM** = 2,28 min.

Producto intermedio Y: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

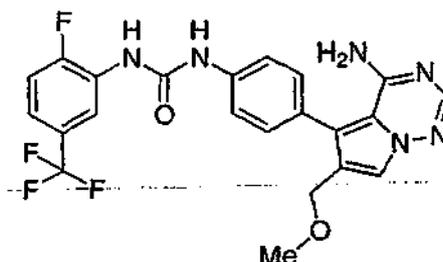


25 Producto intermedio W (0,25 g, 0,515 mmol) se suspendió en THF (5 ml) y se trató con solución 1 M de DIBAL en THF (2 ml, 2,06 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se interrumpió con solución de NH₄Cl saturado. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y el producto en bruto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica a continuación se lavó con agua y solución de NaCl saturado. La capa orgánica se secó a continuación sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido restante a continuación se trituró con EtOAc y se filtró proporcionando 0,22 g de producto en forma de un sólido de color castaño (0,496 mmol, 96 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO) δ 11,66 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 7,38 - 7,35 (m, 3 H), 4,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 444,0; **TR de CL-EM** = 2,3 min.

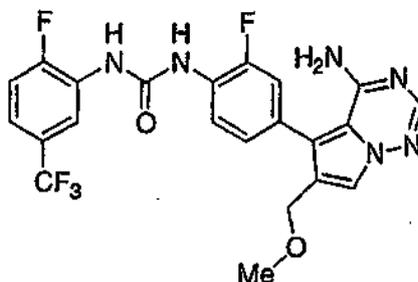
30

Producto intermedio Z: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

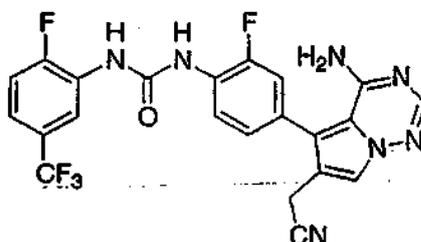
5 A una solución de THF (200 ml) se añadió el Producto intermedio Y (N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea (1,77 g, 3,98 mmol)) seguido de cloruro de tionilo 2 M en CH₂Cl₂ (19,9 ml, 39,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación se concentró por evaporación rotatoria expulsando con CH₂Cl₂. El material de reacción se diluyó con MeOH (100 ml) y se añadió trietil amina (1,67 ml, 11,9 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de la refrigeración a ta, la solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5:4:1 en v/v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc - MeOH). Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron a sequedad produciendo 1,14 g de un sólido de color amarillo pálido (2,49 mmol, rendimiento 63 %). **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,71 a 7,67 (m, 3 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 458,1; **TR de CL-EM** = 2,66.

Producto intermedio AA: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Z se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio K. **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,30 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 475,2; **TR de CL-EM** = 2,81.

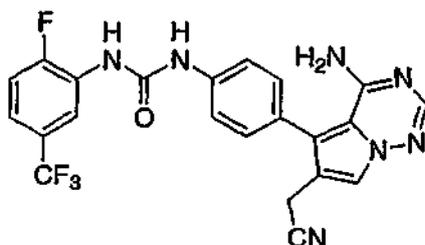
Producto intermedio AB: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-Fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

25 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Z se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio M. **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 8,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,31 a 8,27 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 a 7,23 (m, 4 H), 4,37 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 493,1; **TR de CL-EM** = 2,84 min.

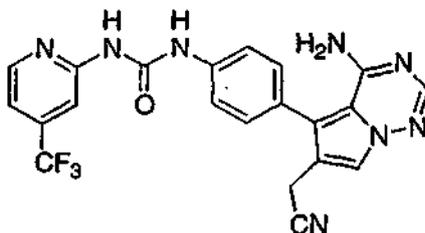
Producto intermedio AC: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

- 5 cloruro de tionilo (0,31 ml, 4,18 mmol) se añadió gota a gota a una pasta en agitación vigorosa del Producto intermedio M (1,00 g, 2,09 mmol) en THF (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min tras lo cual HPLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró y volvió a suspenderse en dicloroetano (3 x). El polvo de color marrón resultante se disolvió en 20 ml de DMSO y el NaCN (512,1 mg, 10,45 mmol) se añadió como un polvo fino. La solución se sonicó durante 10 minutos después de lo cual, la HPLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con 10 volúmenes de EtOAc y la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un polvo de color marrón (933,0 mg, 1,91 mmol, 91 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,50 (d, J = 3 Hz, 1 H), 9,37 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,71 (dd, J = 3, 7,2 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,60 - 7,53 (m, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 2, 12,6 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 2, 8,4 Hz, 1 H), 3,92 (s, 2 H). EM [M+H]⁺ = 488; TR de CL-EM = 3,10 min.

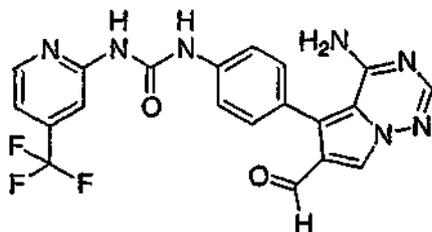
- 15 **Producto intermedio AD: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



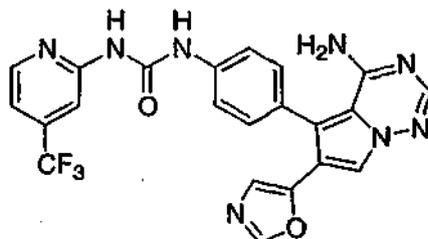
- 20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AC se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio M por el Producto intermedio K. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1 H), 9,01 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8,62 (d, J = 3, 8 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,47 a 7,54 (m, 1 H), 7,38 a 7,42 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5,35 (dd, J = 2, 6 Hz), 3,82 (s, 2 H); EM [M+H]⁺ = 470,1; TR de CL-EM = 2,80 min.

Producto intermedio AE: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(tri-fluorometil)piridin-2-il]urea

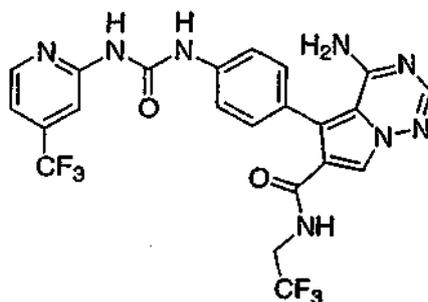
- 25 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AC se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio M por el Producto intermedio Y. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,34 a 7,36 (m, 1 H), 3,81 (s, 2 H); EM [M+H]⁺ = 453,1; TR de CL-EM = 2,67 min.

Producto intermedio AF: Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]jurea

- 5 Producto intermedio Y (1,9 g, 4,29 mmol) se suspendió en THF (20 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (2,0 g, 4,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se interrumpió con solución de NHCO_3 saturado con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se agitó durante 1 hora a continuación se transfirió a un embudo de separación. El producto en bruto se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución de NaCl saturado. La capa orgánica se secó a continuación sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido restante a
- 10 continuación se trituró con EtOAc y se filtró proporcionando 1,8 g de producto en forma de un sólido de color castaño (4,08 mmol, 95 % de rendimiento). **RMN de ^1H** (DMSO) δ 10,05 (s a, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,0$; **TR de CL-EM** = 2,81 min.

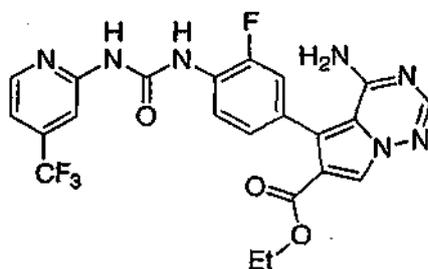
Producto intermedio AG: Preparación de *N*-[4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]jurea

- 15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio O se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio N por el Producto intermedio AF. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,0$; **TR de CL-EM** = 2,70.

Producto intermedio AH: Preparación de 4-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-5-[4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

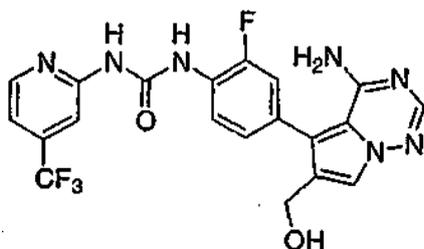
- 25 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio T se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio S por el Producto intermedio X. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 3,94 (c, $J = 9,2$ Hz, 2 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539,0$; **TR de CL-EM** = 2,77.

Producto intermedio AI: Preparación de 4-amino-5-{3-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



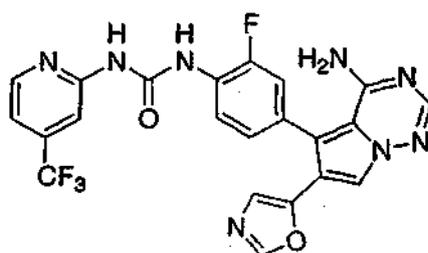
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio W se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio H por el Producto intermedio I. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1 H), 10,11 a 10,04 (s a, 1 H), 8,54 a 8,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,28 a 8,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,39 a 7,33 (m, 2 H), 7,18 a 7,16 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,12 a 4,06 (c, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 1,14 a 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504,1$; TR de CL-EM = 3,12 min.

10 **Producto intermedio AJ:** Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

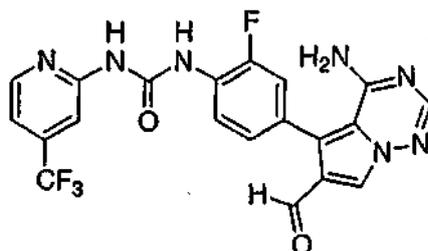


15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Y se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio W por el Producto intermedio AI. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1 H), 10,07 a 10,02 (s a, 1 H), 8,54 a 8,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,29 a 8,24 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,38 a 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,21 a 7,19 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 5,02 a 5,00 (t, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 4,39 a 4,37 (d, $J = 5,2$ Hz, 2 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,0$; TR de CL-EM = 2,44 min.

Producto intermedio AK: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



20 **Etapa 1:** Preparación de N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



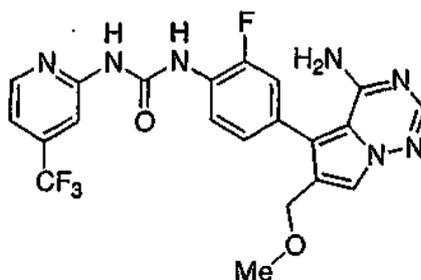
25 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AF se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AJ. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1 H), 10,13 a 10,08 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,55 a 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,34 a 8,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H),

8,28 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,48 a 7,45 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 7,39 a 7,38 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,29 a 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); EM $[M+H]^+$ = 459,9; **TR de CL-EM** = 2,96 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

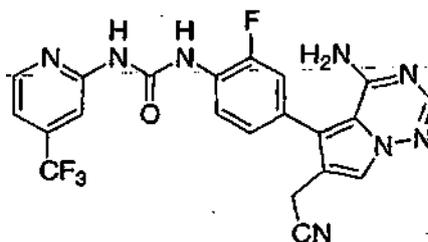
5 A una solución de THF (10 ml) y MeOH (10 ml) enfriada en un baño de hielo / agua se añadió metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (0,96 ml, 0,48 mmol) seguido de TosMIC (93 mg, 0,48 mmol). La solución se dejó en agitación durante 5 min y a continuación se añadió N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea (73 mg, 0,16 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml) y H₂O (20 ml). La capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida 5:4:1 en v/v/v DCM / EtOAc / MeOH. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron proporcionando 26 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,052 mmol, rendimiento 33 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1 H), 10,16 a 10,12 (s a, 1 H), 8,55 a 8,54 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,35 a 8,31 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,39 a 7,36 (m, 2 H), 7,23 a 15 7,21 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H); EM $[M+H]^+$ = 499,0; **TR de CL-EM** = 2,85 min.

Producto intermedio AL: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



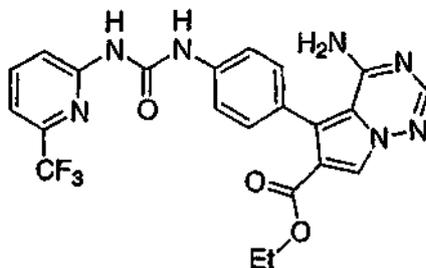
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Z se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AJ. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1 H), 10,09 a 10,04 (s a, 1 H), 8,54 a 8,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 8,30 a 8,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,39 a 7,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,35 a 7,32 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 7,21 a 7,18 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,22 (s, 3 H); EM $[M+H]^+$ = 476,1; **TR de CL-EM** = 2,77 min.

25 **Producto intermedio AM: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea**



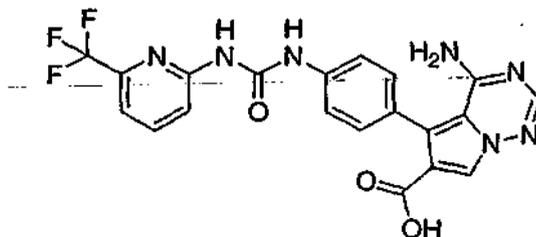
30 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AC se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio M por el Producto intermedio AJ. **RMN de ¹H** (Acetona-*d*₆) δ 10,99 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 8,59 a 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 8,51 a 8,47 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,82 a 7,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,38 a 7,35 (m, 2 H), 7,30 a 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H); **EM** $[M+H]^+$ = 471,0; **TR de CL-EM** = 2,75 min.

Producto intermedio AN: Preparación de 4-amino-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



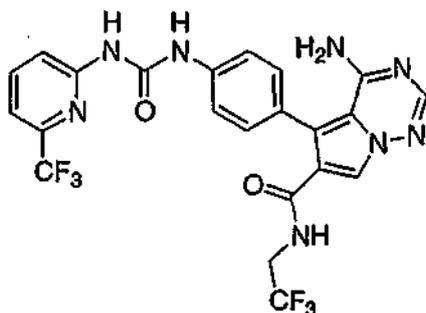
- 5 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio W se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de (4-*terc*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo por [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,02 a 7,97 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,53 a 7,50 (m, 1 H), 7,35 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 5,12 (s a, 1 H), 4,07 (c, *J* = 7 Hz, 2 H), 1,09 (t, *J* = 7 Hz, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 486,0; **TR de CL-EM** = 2,92 min; CCF R_f = 0,38 (3:1 en v/v de CH₂Cl₂-THF).

10 **Producto intermedio AO:** Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico



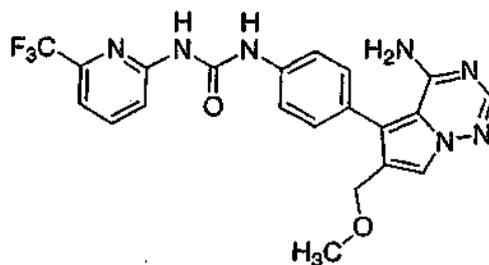
- 15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio S se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio J por el Producto intermedio AN. **RMN de ¹H** (DMSO) δ 10,29 (s a, 1 H), 8,03 a 7,96 (m, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 458,1; **TR de CL-EM** = 2,51 min.

Producto intermedio AP: Preparación de 4-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

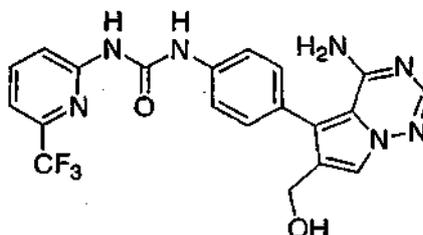


- 20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio T se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio S por el Producto intermedio AO. **RMN de ¹H** (CD₃OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,46 a 7,41 (m, 3 H), 3,94 (c, *J* = 8,9 Hz, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 539,0; **TR de CL-EM** = 2,71.

Producto intermedio AO: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



5 **Etapa 1:** Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

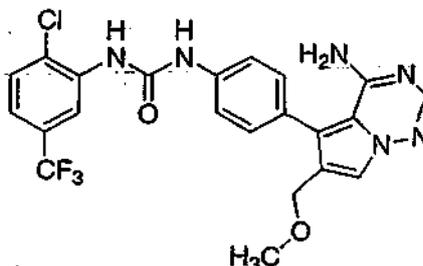


10 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Y se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio W por el Producto intermedio AN. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,03 a 7,99 (m, 3 H), 7,82 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,57 a 7,55 (m, 3 H), 7,50 a 7,47 (m, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 4,97 a 4,94 (m, 1 H), 4,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 444,0; **TR de CL-EM** = 2,24 min.

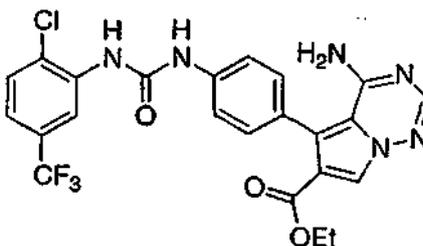
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Z se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,05 a 7,99 (m, 2 H); 7,85 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,8, 2 H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, *J* = 6,8, 1,2, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,0, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 457,9; **TR de CL-EM** = 2,70.

Producto intermedio AR: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

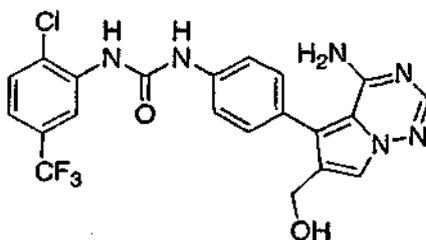


20 **Etapa 1:** Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil) fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



5 A una solución de DCE (5 ml) se añadió el Producto intermedio H (300 mg, 1,01 mmol) seguido de 2-cloro-1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (0,32 ml, 2,12 mmol). La reacción se agitó bajo N₂ a ta durante 1 h, y a continuación HCl 2 N ac. (0,50 ml, 1,01 mmol) se añadió a la reacción seguido de DMF (5 ml). La solución se calentó durante 1 h adicional. Después de la refrigeración a ta, la solución se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH). Las fracciones resultantes que contenían producto se concentraron y se trituraron usando CH₂Cl₂ y hexanos. El producto se filtró y se secó al vacío para dar 408 mg del compuesto anterior en forma de un sólido de color blanco (0,79 mmol, rendimiento 78 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,39 a 7,36 (m, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 5,10 (s a, 1 H), 4,09 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 519; **TR de CL-EM** = 3,58 min; **CCF** R_f = 0,26 (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH).

Etapa 2: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea

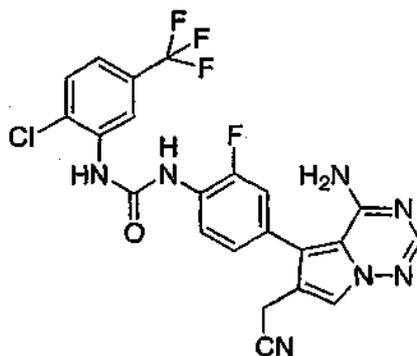


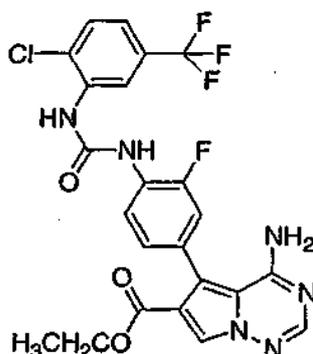
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Y se usó para preparar mediante la sustitución del Producto intermedio W por 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

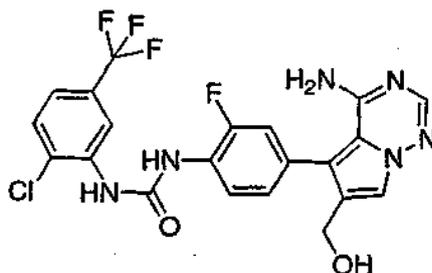
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Z se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]urea. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H); 7,68 a 7,62 (m, 3 H), 7,33 a 7,28 (m, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 491,1; **TR de CL-EM** = 3,25.

25 **Producto intermedio AS: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2'-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

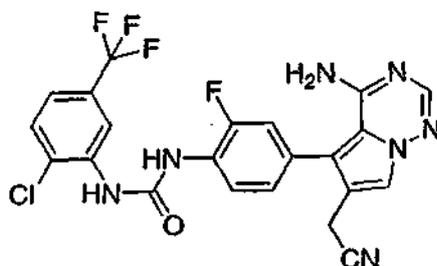


Etapa 1: Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

5 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AR, la etapa 1 se usó para preparar 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo mediante la sustitución del Producto intermedio H por el Producto intermedio I. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 9,46 (s, 1 H), 8,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,31 - 8,27 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,23 (m, 3 H), 4,18 (c, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 1,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537,2$; **TR de CL-EM** = 3,76.

10 Etapa 2: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea

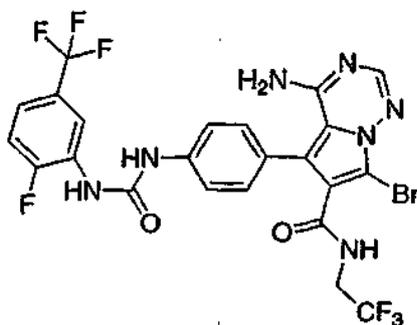
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AR, la etapa 2 se usó para preparar el derivado de alcohol metílico intermedio mediante la sustitución de 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo por 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,28 (m, 3 H), 4,54 (s, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2$; **TR de CL-EM** = 3,08.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

20 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AC se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio M por N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 9,48 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,40 - 8,35 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,32 (m, 1 H), 7,29 - 7,26 (m, 1 H), 3,82 (s, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$; **TR de CL-EM** = 3,10.

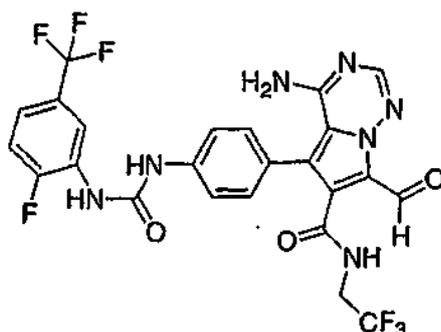
25

Producto intermedio AT: Preparación de 4-amino-7-bromo-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



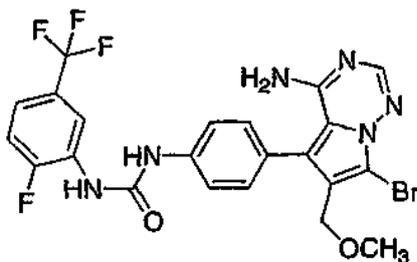
5 A una suspensión del Producto intermedio T (4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (505 mg, 0,9 mmol)) en acetonitrilo (20 ml) se añadió N-bromosuccinimida (177 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante 1 h. Después de enfriar a 0 °C, el producto bruto se filtró y se lavó con CH₃CN frío (3 x) y posteriormente etil éter para dar 550 mg en forma de un sólido. No fue necesaria purificación adicional alguna. EM [M+H]⁺ = 634,1; TR de CL-EM = 3,12 min.

10 **Producto intermedio AU:** Preparación de 4-amino-5-4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]aminocarbonil]amino]fenil-7-formil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



15 A una solución del Producto intermedio AT ((4-amino-7-bromo-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (400 mg, 0,63 mmol)) en THF (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió *n*-BuLi (1,26 ml, 3,15 mmol) lentamente. Después de 15 min, se añadió DMF y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (3 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH) para dar 230 mg del compuesto del título (rendimiento 62 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,05 (dd, J = 6 Hz, 1 H), 9,93 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8,63 a 8,59 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,93 (s, 3 H), 7,55 a 7,32 (m, 6 H), 3,98 a 3,92 (m, 2 H); EM [M+H]⁺ = 584,0; TR de CL-EM = 3,21 min.

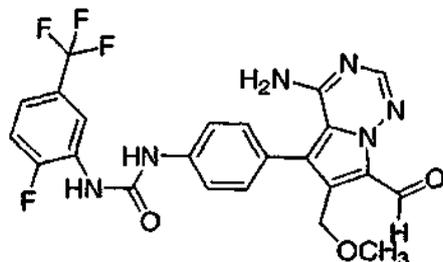
Producto intermedio AV: Preparación de N-{4-[4-amino-7-bromo-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



25 A una suspensión del Producto intermedio AA (N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]urea (750 mg, 1,58 mmol)) en acetonitrilo (7 ml) se añadió N-bromosuccinimida (365 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 C en un vial cerrado herméticamente durante 1 h. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se filtró y se lavó con CH₃CN frío y etil éter (3 x) para dar el producto en bruto en forma de un sólido, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH) para dar 50 mg adicionales del compuesto del título. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,60

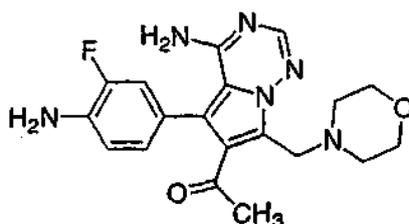
(d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7,57 a 7,58 (m, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,38 a 7,34 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H); EM $[M+H]^+ = 553$; **TR de CL-EM** = 3,24 min.

Producto intermedio AW: Preparación de N-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

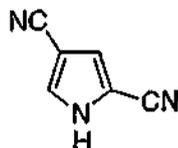


5 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AU se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AT (4-amino-7-bromo-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida) por el
10 Producto intermedio AV (N-{4-[4-amino-7-bromo-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]urea). El compuesto del título se obtuvo como aislado y se usó sin purificación adicional. EM $[M+H]^+ = 503$; **TR de CL-EM** = 3,21 min.

Producto intermedio AX: Preparación de 1-[4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanona

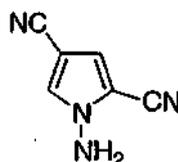


15 **Etapas 1:** Preparación de 1H-pirrol-2,4-dicarbonitrilo



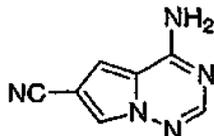
A una solución de ACN (15 ml) se añadió pirrol (1,03 ml, 14,9 mmol) que se enfrió en un baño de sal con hielo. Clorosulfonil isocianato (2,73 ml, 31,3 mmol) se diluyó en ACN (5 ml) y a continuación se añadió a la reacción gota a
20 gota a lo largo de los siguientes 30 min. El baño de sal con hielo se retiró y la solución se dejó calentar a ta a lo largo de las siguientes 1,5 h. Después, la solución se enfrió en un baño de sal con hielo y DMF (5,00 ml, 65,0 mmol) se añadió lentamente mediante un embudo de adición. La solución se dejó calentar lentamente a ta a lo largo de 17 h. La solución se enfrió en un baño de sal con hielo y NaOH ac. 1 N (50 ml) se añadió seguido de EtOAc (50 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación, y la capa orgánica se aisló y la capa acuosa se sometió a
25 retroextracción con EtOAc (2 x). El compuesto orgánico recogido se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso seguido de H₂O (100 ml). Las capas acuosas se sometieron a retroextracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se concentraron sobre gel de sílice, y se purificaron por cromatografía en columna (9:1 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar 1,28 g del compuesto anterior en forma de un sólido de color blanco (10,9 mmol, rendimiento 73 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s a, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H); **TR de CL-EM** = 1,65 min.

30 **Etapas 2:** Preparación de 1-amino-1H-pirrol-2,4-dicarbonitrilo



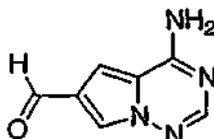
A una solución de DMF (100 ml) se añadió 1H-pirrol-2,4-dicarbonitrilo (1,00 g, 8,54 mmol) seguido de NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,51 g, 12,8 mmol). La solución se agitó a ta durante 15 min y a continuación se añadió óxido de (aminoxil)(difenil)fosfina (2,99 g, 12,8 mmol), y la solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de la refrigeración a ta la solución se filtró lavando con CH₂Cl₂. La solución se concentró parcialmente y se formó un precipitado de color blanco que se filtró. Las aguas madre a continuación se evaporaron al vacío y posteriormente se purificaron por MPLC (Isco) 100 % de CH₂Cl₂ variando a 9:1 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se concentraron al vacío dando 0,92 g de un sólido de color blanco (6,98 mmol, rendimiento 82 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,66 (s, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 133,0; **TR de CL-EM** = 0,96 min.

10 **Etapas 3: Preparación de 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carbonitrilo**



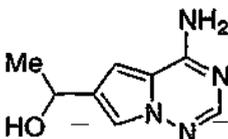
15 A una solución de EtOH (50 ml) se añadió 1-amino-1H-pirrol-2,4-dicarbonitrilo (1,00 g, 7,57 mmol) seguido de acetato de formamida (9,46 g, 90,8 mmol) y carbonato de potasio (14,6 g, 106,0 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de la refrigeración a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto a continuación se trituró con EtOH-agua. El sólido se recogió, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar 0,91 g del compuesto anterior como un sólido de color naranja amarillento (5,70 mmol, rendimiento 75 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 1 7,4, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H); **TR de CL-EM** = 1,14 min.

20 **Etapas 4: Preparación de 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carbaldehído**



25 A una solución de THF (200 ml) se añadió 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (1,00 g, 6,28 mmol). La solución se calentó hasta que todo el material de partida se encontró en solución y a continuación se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M en THF (50,3 ml, 50,3 mmol) a continuación a la solución que se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc a la solución y esta a continuación se dejó calentar a ta. Gel de sílice húmedo se pipeteó cuidadosamente en la solución, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 min, se filtró a través de Celite, y se lavó con exceso de EtOAc. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad dando 0,92 g de sólido de color amarillo (5,69 mmol, rendimiento 91 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1 H) 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 35,3 Hz, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 163,3; **TR de CL-EM** = 1,07 min.

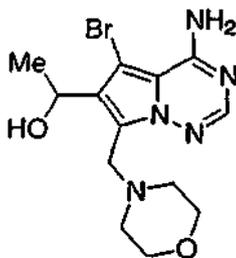
30 **Etapas 5: Preparación de 1-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)etanol**



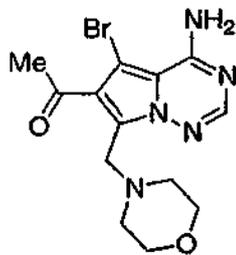
35 A una solución de THF (100 ml) se añadió bromuro de metil magnesio 3,0 M en éter dietílico (14,0 ml, 4 1,9, mmol) enfriado en un baño de hielo. A continuación se añadió 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carbaldehído (0,68 g, 4,19 mmol) como una solución en THF (200 ml) mediante un embudo de adición. La reacción se dejó calentar lentamente a ta a lo largo de las siguientes 17 h. La reacción se trató cuidadosamente con MeOH (10 ml) seguido de NH₄Cl saturado ac. (50 ml) y EtOAc (50 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida (85:15 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH). Las fracciones purificadas se concentraron al vacío y se secaron a continuación al vacío para dar 422 mg del compuesto anterior (2,37 mmol, rendimiento 56 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,72 (s, 1 H), 7,59 (s a, 2 H), 7,45 (dd, *J* = 0,5 Hz, 1,7 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J* = 0,5 Hz, 1,7 Hz, 1 H), 5,03 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 1,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 179,3; **TR de CL-EM** = 1,04 min.

Etapa 6: Preparación de 1-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol

A una solución de AcOH (70 ml) se añadió 1-[4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol (611 mg, 3,43 mmol) seguido de la adición de una solución 0,5 M de formaldehído al 37 % en agua (0,26 ml, 3,43 mmol) y se añadió morfolina (0,30 ml, 3,43 mmol) en AcOH (6,86 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La solución se dejó enfriar a ta y a continuación se evaporó a través de evaporación rotatoria expulsando el AcOH restante con tolueno. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (85:15 en v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar 633 mg del compuesto anterior (2,28 mmol, rendimiento 67 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,79 (s, 1 H), 7,57 (s a, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 3,49 (m, 4 H), 2,37 (m, 4 H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ = 278,0; **TR de CL-EM** = 1,01 min.

Etapa 7: Preparación de 1-[4-amino-5-bromo-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol de etilo

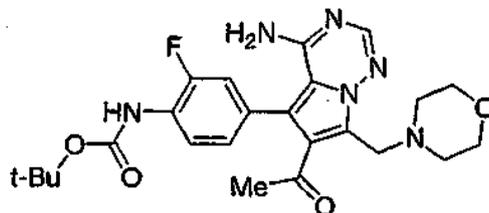
A una solución de THF (500 ml) se añadió 1-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol (2,49 g, 8,99 mmol), que se enfrió en un baño de ACN - hielo seco. A continuación se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,29 g, 4,50 mmol) y en dos lotes separados 20 min y la reacción se agitó durante un total de 45 min. La reacción se interrumpió con Na₂SO₃ saturado ac. (500 ml) a medida que la solución se calentó a ta. Se añadió EtOAc (500 ml) a la reacción y la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por MPLC (Isco) 100 % de CH₂Cl₂ a 9:1 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se concentraron al vacío dando 2,52 g del compuesto anterior (7,09 mmol, rendimiento 79 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,85 (s, 1 H), 5,85 (d, *J* = 5,3, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,01 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 3,87 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 2,50 (m, 4 H), 2,39 (m, 4 H), 1,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ = 355,9; **TR de CL-EM** = 1,08 min.

Etapa 8: Preparación de 1-[4-amino-5-bromo-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol de etilo

A una solución de THF (100 ml) se añadió 1-[4-amino-5-bromo-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol de etilo (419 mg, 1,18 mmol) seguido de peryodinano de Dess-Martin (748 mg, 1,76 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h y a continuación se interrumpió mediante la adición de tiosulfato de sodio saturado acuoso y NaHCO₃ (100 ml) seguido de EtOAc (100 ml) a la reacción. La solución se agitó durante 30 min a ta y a continuación se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se aisló mientras que las capas acuosas se sometieron a retroextracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto a continuación se trituró con THF - Et₂O. El sólido se recogió, se lavó con Et₂O (150 ml), y se secó al vacío: Las aguas madre se concentraron y se purificaron por MPLC (Isco) 100 % de CH₂Cl₂ a 9:1 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron con el

sólido y se concentraron al vacío dando 344 mg del compuesto anterior (0,97 mmol, rendimiento 83 %). **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 8,35 (s a, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,13 (s a, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,47 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,35 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 354,0; **TR de CL-EM** = 1,11 min.

5 **Etapa 9: Preparación de {4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}carbamato de terc-butilo**



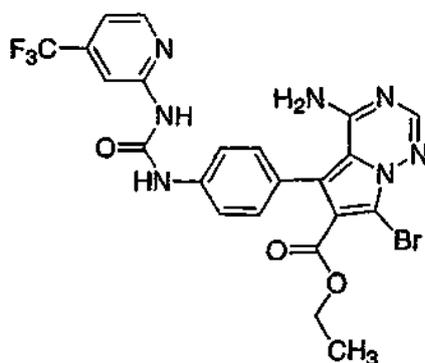
10 A una solución de 1,4-dioxano (30 ml) se añadió 1-[4-amino-5-bromo-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanona (222 mg, 0,627 mmol), [3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo (423 mg, 1,25 mmol), y Na_2CO_3 (199 mg, 1,88 mmol). Se burbujeó N_2 a través de la solución durante 15 min, y a continuación se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y agua (3,0 ml). Se burbujeó N_2 de nuevo a través de la solución durante 15 min, y a continuación la solución se calentó a 80 °C durante 17 h. Después de la refrigeración a ta se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla de reacción que a continuación se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto a continuación se purificó por cromatografía en columna (5:4:1 en v/v/v de CH_2Cl_2 - EtOAc - MeOH). Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se concentraron al vacío dando 305 mg del compuesto anterior en forma de un sólido de color blanco (0,63 mmol, rendimiento 100 %). **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,78 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,7 Hz, 11,1 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,49 (m, 4 H), 2,42 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 485,1; **TR de CL-EM** = 2,28 min.

20 **Etapa 10: Preparación del compuesto del título**

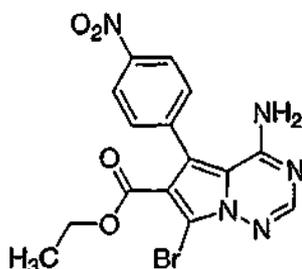


25 A una solución de CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió de {4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2 fluorofenil}-carbamato de terc-butilo (291 mg, 0,60 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (5 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 min a ta. NaHCO_3 saturado acuoso se añadió a la solución hasta que se detuvo el burbujeo. Además se añadió CH_2Cl_2 y después la solución se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad dando 214 mg del compuesto anterior en forma de un sólido de color blanco (0,56 mmol, rendimiento 93 %). **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1 H), 7,08 (dd, J = 1,7 Hz, 10,3 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 1,8 Hz, 7,9 Hz, 1 H), 6,86 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,49 (m, 4 H), 2,41 (m, 4 H), 2,06 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 385,1; **TR de CL-EM** = 1,16 min.

Producto intermedio AY. Preparación de 4-amino-7-bromo-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



Etapa 1: Preparación de 4-amino-7-bromo-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

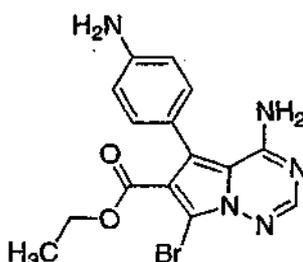


5

Se suspendió 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (2,0 g, 6,11 mmol) en ACN y se trató con N-bromosuccinimida (1,20 g, 6,72 mmol). La suspensión de color oscuro se calentó a 60 °C para 1 h. La suspensión se enfrió y se filtró. Un sólido de color marrón se lavó con ACN y MeOH. El producto se recogió por filtración para dar 2,06 g de un sólido de color marrón amarillento (83 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d, *J* = 8,8, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,8, 2 H), 4,02 (c, *J* = 7,0, 2 H), 0,95 (t, *J* = 7,0, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 406,1, 408,0; **TR de CL-EM** = 2,93.

10

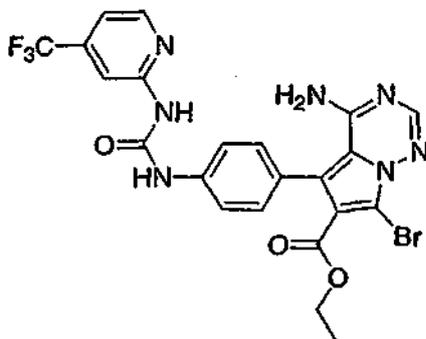
Etapa 2: Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



15

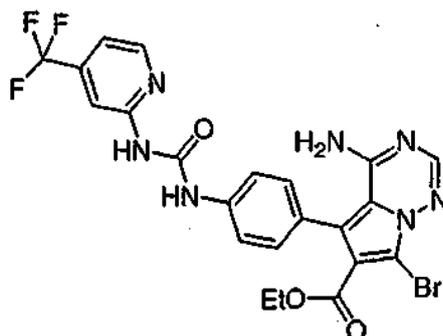
Se suspendió 4-amino-7-bromo-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (2,06 g, 5,07 mmol) en EtOH (30 ml) y se trató con cloruro (II) de estaño dihidrato (3,66 g, 16,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se concentró a continuación se diluyó con EtOAc y solución de NaHCO₃ saturado. La emulsión se filtró y el filtrado se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con agua y solución de NaCl saturado, se secó a continuación (MgSO₄) y se concentró para dar 1,5 g del producto deseado como un sólido de color castaño (79 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,00 (s, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8,6, 1 H), 6,62 (d, *J* = 9,2, 3 H), 5,40 (d a., 2 H), 5,19 (s a., 2 H), 4,05 (c, *J* = 7,0, 2 H), 1,03 (t, *J* = 7,0, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 376,0, 378,0; **TR de CL-EM** = 2,02.

20

Etapa 3. Preparación del compuesto del título

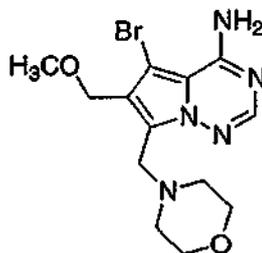
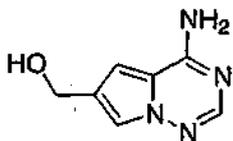
Se suspendió 4-amino-5-(4-aminofenil)-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,99 mmol) en THF (20 ml) y se trató con trietilamina (0,56 ml, 3,99 mmol) y [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo (1,13 g, 3,99 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró a continuación se suspendió en EtOAc. El producto se recogió por filtración para dar 2,0 g de un sólido de color castaño (89 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 5,4, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 11, 2 H), 7,37 - 7,31 (m, 3 H), 5,15 (s a, 2 H), 4,04 (c, *J* = 7,1, 2 H), 0,99 (t, *J* = 7,2, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 563,9, 565,9; **TR de CL-EM** = 3,22.

- 10 **Producto intermedio AZ:** Preparación de 4-amino-7-bromo-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AT se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio T por el Producto intermedio W.

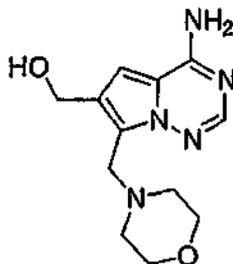
- 15 **Producto intermedio AAA:** 5-bromo-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

**Etapa 1: Preparación de (4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metanol**

- 20 A una solución de THF (150 ml) se añadió 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (2,29 g, 4,65 mmol) seguido de DIBAL 1 M en THF (28,8 ml, 28,8 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de rxn se trató con EtOAc seguido de sal de Rochelle ac. Esta mezcla heterogénea a continuación se calentó a 60 °C durante 30 min. La solución se transfirió a un embudo de decantación, se separó y se lavó con agua. La capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para

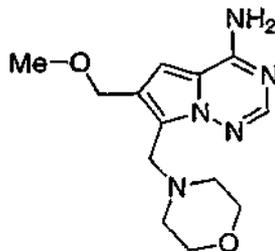
producir 550 mg (93 %) del producto deseado. **EM** $[M+H]^+$ = 165; **TR de CL-EM** = 1,03.

Etapa 2: Preparación de [4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metanol



5 A una solución de DMF (50 ml) se añadió (4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metanol (550 mg, 3,35 mmol) y cloruro de 4-metilenomorfolin-4-io (*Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 379 - 384) (636 mg, 4,69 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h y a continuación el disolvente se evaporó. El aceite se trituró con CH_2Cl_2 y un sólido de color blanco se recogió. La base libre se obtuvo agitando sobre una resina de soporte sólido Dowex 66 en MeOH. El material se filtró y se evaporó dando 794 mg (90 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. **EM** $[M+H]^+$ = 264; **TR de CL-EM** = 1,07.

10 **Etapa 3: Preparación de 6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

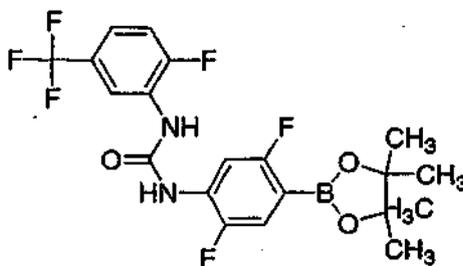


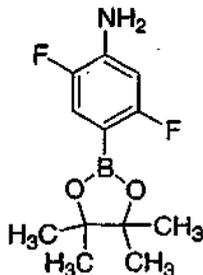
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio Z se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y (N-{4-[4-amino-6-(hidroxil-metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea por [4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metanol. **EM** $[M+H]^+$ = 278; **TR de CL-EM** = 1,07.

Etapa 4. Preparación del compuesto del título

20 El procedimiento que se usó para la preparación del producto de la etapa 7 en Producto intermedio AX (1-[4-amino-5-bromo-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-etanol de etilo) se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de 1-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanol por 6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. **EM** $[M+H]^+$ = 356; **TR de CL-EM** = 1,12.

Producto intermedio AAB: Preparación de 1-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



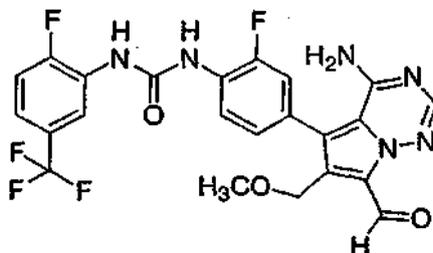
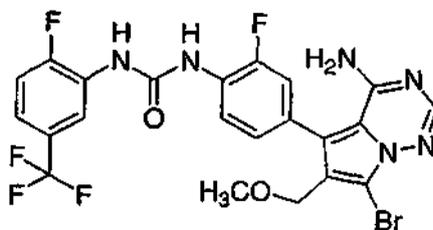
Etapa 1: Preparación de 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

5 Se añadieron acetato de potasio (3 equiv.) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,1 equiv.) como sólidos a un matraz a continuación se colocaron bajo N₂. Se añadió 4-bromo-2-5-difluoroanilina (1 equiv.) en DMSO (0,4 M) a continuación al matraz. La reacción se llevó a través de tres ciclos de purga - llenado usando alto vacío a continuación se añadieron nitrógeno y Pd(dppf)CH₂Cl₂ (0,01 equiv.). La reacción se colocó de nuevo al vacío a continuación se protegió con nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C hasta que la CCF mostró el consumo completo del bromuro de partida (aproximadamente 90 minutos). Después de enfriar a ta, se añadió EtOAc y la reacción se repartió entre EtOAc y bicarbonato acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera siete veces para retirar el DMSO. El material se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo después de cromatografía en columna (0 - 100 % v/v de CH₂Cl₂ / Hexanos). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,03 (dd, J = 11,7 Hz, 5,4 Hz, 1 H), 6,38 (dd, 10,8 Hz, 3,9 Hz, 1 H), 5,91 (s 2H) 1,22 (s, 12H); EM [M+H]⁺ = 256,3, TR de CL-EM = 3,13 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título.

15 A una solución de 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 equiv.) en THF (1 M) se añadió fenilisocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilo (1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto deseado precipitó de la mezcla de reacción mediante la adición de 1:2 éter / hexanos. El compuesto del título deseado se obtuvo en forma de un sólido después de la filtración y secado al vacío. EM [M+H]⁺ = 461,2, TR de CL-EM = 4,38 min.

20 **Producto intermedio AAC:** 1-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

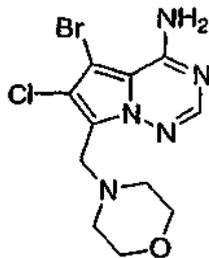
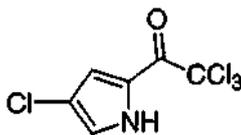
**Etapa 1: Preparación de 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

25 A una solución de THF (500 ml) se añadió 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (2,29 g, 4,65 mmol). La solución se enfrió a -40 °C y a continuación se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (665 mg, 2,33 mmol) en dos lotes separados 20 min. La reacción se agitó a -40 °C durante 1 h y a continuación se dejó calentar a ta a lo largo de las siguientes 2 h. Se añadió Na₂SO₃ saturado ac. a la reacción seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N y agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir 2,83 g de producto bruto (107 %) del producto deseado. EM [M+H]⁺ = 571; TR de CL-EM = 3,54.

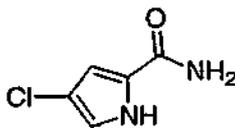
30

Etapa 2. Preparación del compuesto del título

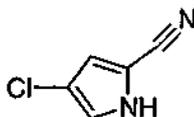
A una solución de THF (35 ml) se añadió 1-{4-[4-amino-7-bromo-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (200 mg, 0,35 mmol). La solución se enfrió a -77 °C, y a continuación se añadió n-BuLi 2,5 M en hexanos (0,70 ml, 1,75 mmol). La reacción se agitó durante 1 min y a continuación se añadió DMF (0,16 ml, 2,1 mmol). La solución se agitó durante 5 min adicionales, y el baño de hielo se retiró. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de la 1 h siguiente. Se añadió EtOAc a la solución seguido de agua. La solución se separó y la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron dando el compuesto del título como material bruto (216 mg, 119 %). **EM** [M+H]⁺ = 521; **TR de CL-EM** = 3,49.

10 Producto intermedio AAD: 5-bromo-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**Etapa 1: Preparación de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)etanona**

A una solución de 2-(tricloroacetil)pirrol (4,0 g, 18,83 mmol) en cloroformo (28 ml) a 0 °C se añadió cloruro de sulfurilo (13 ml, 13,2 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. El análisis de CCF indicó un 50 % de conversión de material de partida. Se añadió cloruro de sulfurilo (13 ml, 13,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua destilada (50 ml). CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió a la reacción y la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir 3,5 g del compuesto anterior (14,18 mmol, rendimiento 75 %). **RMN de ¹H** (CDCl₃-d₁) δ 9,45 (s, 1 H), 7,27 (dd, J = 2,8, 1,6, 1 H), 7,12 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H).

Etapa 2. Preparación de 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxamida

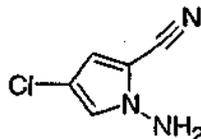
Una solución de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)etanona (14,0 g, 56,7 mmol) en THF (100 ml) se burbujó con gas amonio durante 2 h a temperatura ambiente. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 7,5 g del compuesto anterior (51,88 mmol, rendimiento 92 %). **RMN de ¹H** (Acetona-d₆) δ 10,92 (s a, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,57 (s a, 1 H).

30 Etapa 3. Preparación de 4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una solución de 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxamida (7,5 g, 51,88 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió POCl₃ (5,8 ml, 62,26 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. El tolueno y el POCl₃ en exceso se retiraron a presión reducida y los sólidos restantes se disolvieron en EtOAc (30 ml). El pH se ajustó a 8 usando NaOH 1 N y la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se

concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (60 % de EtOAc / Hexanos) para dar 3,6 g del compuesto anterior (28,45 mmol, rendimiento 55 %). **RMN de ^1H** (Acetona- d_6) δ 11,62 (s a, 1 H), 7,25 (dd, $J = 2,8, 1,2$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 2,8, 1,2$ Hz, 1 H).

Etapa 4. Preparación de 1-amino-4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo

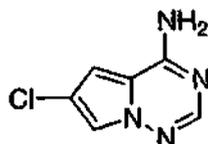


5

A una solución rápidamente agitada de 4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo (3,6 g, 28,4 mmol) en DMF (75 ml) se añadió NaH (1,7 g, 42,7 mmol) en porciones durante 20 min. La solución de color marrón oscuro se dejó en agitación durante 10 min adicionales. El reactivo de aminación (óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina) (10 g, 42,7 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas. La reacción se interrumpió con agua destilada (100 ml). EtOAc (50 ml) se añadió a la reacción y la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir 3,4 g del compuesto anterior (24,02 mmol, rendimiento 84 %).

10

Etapa 5. Preparación de 6-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

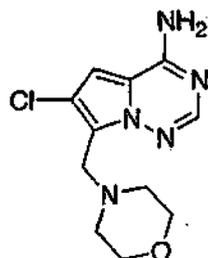


15

A una suspensión agitada de 1-amino-4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo (3,4 g, 24,02 mmol) en EtOH (160 ml) se añadió acetato de formamidinio (25 g, 240,2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El etanol se retiró a presión reducida y los sólidos restantes se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 2,2 g del compuesto anterior (13,1 mmol, rendimiento 54 %). **RMN de ^1H** (MeOD- d_4) δ 7,77 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); **TR de CL-EM** = 1,30 min; **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,8$

20

Etapa 6. Preparación de 6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución de AcOH (30 ml) se añadió formaldehído (1,2 g, 14,95 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. 6-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (2,1 g, 12,46 mmol) se introdujo y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. La solución se dejó enfriar a ta y a continuación se neutralizó por NaOH 1 N. Se añadió EtOAc (30 ml) a la reacción y la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir 3,0 g del compuesto anterior (11,2 mmol, rendimiento 90 %). **RMN de ^1H** (MeOD- d_4) δ 8,05 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,90 (s a, 4 H), 3,42 (s a, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,8$; **TR de CL-EM** = 1,08 min.

30

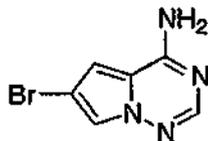
Etapa 7. Preparación del compuesto del título

A una solución de 6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,9 g, 3,36 mmol) en DMF (5 ml) a -20 °C se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,43 g, 1,51 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a esa temperatura. El análisis de CCF indicó que hubo una conversión completa de material de partida. La reacción se interrumpió con agua destilada (30 ml) a medida que la solución se calentó a ta. Se añadió CH_2Cl_2 (30 ml) a la reacción y la solución se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se sometió a retroextracción con CH_2Cl_2 (4 x 20 ml). Las capas

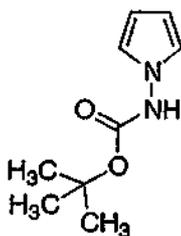
40

orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se lavó con éter dietílico (10 ml). El precipitado de color blanco se recogió y se secó al vacío para producir 0,6 g del compuesto anterior (1,73 mmol, rendimiento 51 %). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,94 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 2,39 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347,7$; **TR de CL-EM** = 1,21 min.

5 **Producto intermedio AAE: Preparación de 6-Bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

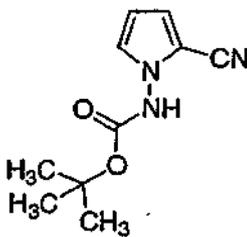


Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido pirrol-1-il-carbámico



10 Un matraz (equipado con un purgador Dean-Stark) que contenía una solución agitada de carbazato de *terc*-butilo (100, 0,757 mol), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (108 g, 0,832 mol) y HCl 2 N (10 ml) en 1,4-dioxano (700 ml) se calentó bajo nitrógeno a 90 °C. A medida que la reacción progresó a lo largo de varias horas, la solución cambió de color amarillo pálido a color naranja y comenzó a refluir. La reacción se controló por la cantidad de destilado recogido en la trampa de D/S (principalmente CH_3OH , 2 moles /1 mol de reactivo). A medida que la recogida de metanol se aproximó a la cantidad teórica (50 ml) una muestra se analizó por CCF (gel de sílice, 1:3 EtOAc / hexano, tinción con ninhidrina) para confirmar la compleción de la reacción. El calentamiento se cortó y la reacción se dejó enfriar en cierta medida antes de añadir una solución saturada de bicarbonato de sodio (-25 ml) para neutralizar el ácido clorhídrico. La mezcla inactivada se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró al vacío para dejar un residuo semisólido de color naranja. El residuo se suspendió en éter dietílico (volumen mínimo) y los sólidos casi incoloros se recogieron por filtración por succión, se lavaron con hexano y se secaron al aire para dar 60,2 g (40 %) de producto. Una segunda cosecha (sólidos de color castaño amarillento) se aisló a partir de las aguas madre: 29,0 g, (19 %). Material adicional que se encontraba presente en las aguas madre pudo recuperarse por cromatografía sobre gel de sílice para aumentar el rendimiento. **RMN de ^1H** (CD_3OD): δ 10,23 (s a, 1 H), 6,66 (t, 2H, $J = 2,2$ Hz), 5,94 (t, 2H, $J = 2,2$), 1,42 (s, 9 H); **EM**: GC/EM (+ien): $m/z = 182,9$ $[\text{MH}]^+$

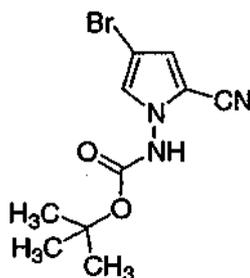
Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-ciano-pirrol-1-il)-carbámico



25 Un RBF de 3 bocas de 2 l se equipó con una barra de agitación, entrada de N_2 , septo de caucho, termómetro de baja temp. y baño de enfriamiento de hielo / acetona. Se añadió éster terc-butílico del ácido pirrol-1-il-carbámico (99,0 g, 0,543 mol) al reactor, se disolvió con acetonitrilo anhidro (700 ml) y la solución agitada se enfrió a 0 °C. Clorosulfonil isocianato (49,7 ml, 0,57 mol) se añadió gota a gota mediante una jeringa (manteniendo una temp. interna por debajo de 5 °C); después de - 20 minutos se observó una suspensión. Después de 45 minutos se añadió N,N-dimetilformamida (anhidra, 100 ml) gota a gota mediante un embudo de adición (manteniendo una temp. interna por debajo de 5 °C) y la mezcla de reacción se volvió una solución. La agitación a 0 °C se continuó durante 45 minutos, a continuación la reacción se dejó calentar a TA; el control por CCF (gel de sílice, 1:3 acetato de etilo / hexano, UV, tinción con ninhidrina) de una muestra inactivada indicó que la reacción había progresado hasta su compleción. La mezcla se vertió en hielo (-2 l) y se agitó con la adición de EtOAc (2 l). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La solución seca se filtró a través de una capa de 30/40 Magnesol y el filtrado se concentró a sequedad al vacío, a continuación el residuo se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y cromatografió sobre un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo / hexano, 0 - 50 % de acetato de etilo. Las fracciones que contenían producto limpias se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío, para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 69,8 g (62 %). Una fracción algo impura

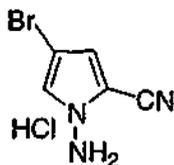
proporcionó material adicional, 16,8 g (15 %), llevando la recuperación total a 86,6 g, (77 %). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,01 (dd, 1H, $J = 3,0, 1,6$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 4,4, 1,7$ Hz), 6,19 (dd, 1H, $J = 4,2, 2,9$ Hz), 4,88 (s, 1H, $\text{H}_2\text{O}+\text{NH}$ -), 1,50 (s a, 9H, HN-BOC); EM: LC/EM (+ien), $m/z = 207,9$ [M+H].

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



5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, termopar / termocontrolador JKEM, y un enfriamiento con hielo seco / acetonitrilo. Se añadió éster terc-butílico del ácido 2-ciano-pirrol-1-il)-carbámico (20 g, 96,5 mmol) y se disolvió en 350 ml de acetonitrilo. La solución resultante y se enfrió a menos de -30 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (13,79 g, 48,26 mmol) en forma de un sólido, y la reacción se dejó calentar a ta a lo largo de 2 h. El análisis por RP-HPLC a 2 h indicó que quedaba aproximadamente un 10 % de material de partida. La reacción se enfrió de nuevo a menos de -30 °C y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína adicional (1,3 g, 4,8 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta a lo largo de 3 h. Una vez que la RP-HPLC indicó que todo el material de partida se había consumido, la reacción se diluyó con 500 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. El compuesto orgánico se lavó con carbonato de sodio 1 N, agua y salmuera y se secó a continuación con sulfato de sodio. La filtración de la capa orgánica a través de gel de sílice retiró gran parte de las impurezas con color. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó un aceite rojizo, que proporcionó unos cristales de color marón anaranjado del producto deseado tras la siembra (27,16 g, 98 % de rendimiento). Este material mostró ser solo aproximadamente un 90 % puro por RMN de ^1H . RMN de ^1H (DMSO): δ 10,95 (s a, 1 H), 7,61 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 1,44 (s, 9H, $J = 4,4, 1,7$ Hz).

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

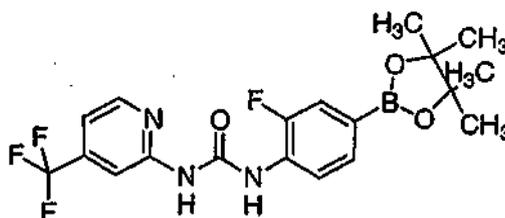


25 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, termopar / termocontrolador JKEM, baño de enfriamiento y un embudo de adición. Se añadió (4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il)carbamato de terc-butilo (19 g, 66 mmol) y se disolvió con 1,4-dioxano (50 ml), a continuación la solución de color naranja agitada se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl/dioxano (4 N, 100 ml, 8 equiv.) a partir del embudo de adición, manteniendo una temperatura interna de aproximadamente 25 °C. Después de 2 horas la solución se volvió turbia y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 7 horas; la reacción se controló en cuanto a su compleción por CCF (gel de sílice, GHLF, 1:3 EtOAc / hexano, UV; Nota: la base libre puede observarse como una mancha de alta R_f y puede interpretarse erróneamente como una reacción incompleta). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (150 ml) y los sólidos precipitados se recogieron por filtración por succión y se lavaron con éter (200 ml). El secado (horno de vacío a 50 °C) dio el producto deseado como 10,9 g (93 %) de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (DMSO): δ 7,24 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,2 (s a, 3H, $J = 2,8, 4,4$ Hz).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título

35 A una suspensión agitada de clorhidrato de 1-amino-4-bromo-1H-pirrol-2-carbonitrilo (17 g, 61,1 mmol) en etanol absoluto (350 ml) se añadió acetato de formamidina (31,8 g, 305 mmol) y fosfato de potasio (64,9 g, 305 mol). La suspensión se calentó durante 18 horas a 78 °C (bajo N_2), a continuación se enfrió, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se mezcló con agua enfriada con hielo (2 l) y los sólidos de color marrón grisáceo oscuro se recogieron por filtración por succión. Los sólidos se recogieron en MeOH a reflujo y se trataron con carbono decolorante, a continuación se filtraron a través de Celite y se concentraron a sequedad al vacío. Los sólidos se recogieron en THF:DCE (1:3) y se filtraron a través de una capa de sílice. La retirada del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón amarillento. Este material se recrystalizó en THF:hexanos para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (9,86 g, 75 % de rendimiento). (81 %). RMN de ^1H (DMSO): δ 7,85 (s a, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,80 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2$ Hz).

45

Producto intermedio AAF: Preparación de 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

5 A una solución de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (8,00 g, 33,7 mmol, 1 equiv.) (producto del Producto intermedio F de la Etapa 1 (preparación 1)) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se añadió el Producto intermedio V ([4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo) (10,00 g, 35,4 mmol, 1,05 equiv.). Se añadió a continuación trietilamina (4,70 ml, 33,7 mmol, 1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación a 60° C durante 4 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y los sólidos de color blanco resultantes se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con 1,2-dicloroetano y hexanos, se secaron a continuación al vacío para obtener el producto deseado (10,86 g, 75,7 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,46 (dd, = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,40 - 7,36 (m, 2 H), 1,27 (s, 12H); EM [M+H]⁺ = 426, **TR de CL-EM** = 4,33 min.

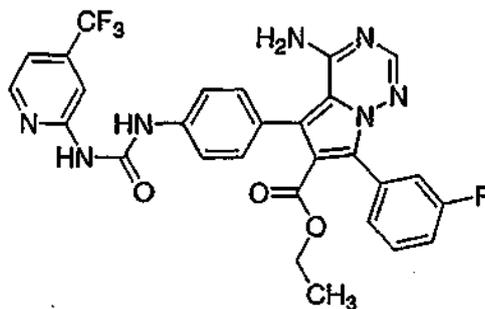
15 Los siguientes boronatos se prepararon de la misma forma que el Producto intermedio F mediante la sustitución de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]urea por el bromuro apropiado y mediante la sustitución de 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno por el isocianato o carbamato apropiado.

Producto intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM <i>m/z</i> [M+H] ⁺ , TR, Procedimiento
AAG		1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea	407,9, 3,93 min, A
AAH		1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	439,2, 3,81 min, A
AAI		1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea	422,2, 3,77 min, A
AAJ		1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	389,3, 3,83 min, A

(continuación)

Producto intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z [M+H], TR, Procedimiento
AAK		1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	459,1, 4,53 min, A
AAL		1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	441, 4,38 min, A
AAM		2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina	234,2, 3,06 min, A
AAN		1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	425, 4,11 min, A
AAO		1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	425, 4,24 min, A
AAP		1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	441, 4,48 min, A

Ejemplo 1: Preparación de 4-amino-7-(3-fluorofenil)-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

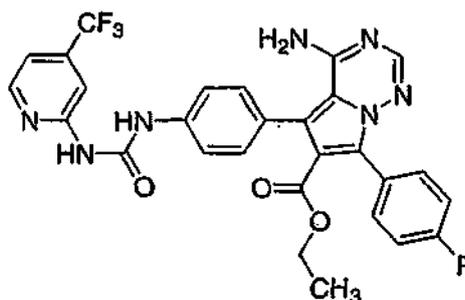


5

Se disolvió acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,009 mmol) en dioxano (0,5 ml), y se trató con trifenilfosfina (0,009 g, 0,035 mmol). La mezcla se desgasificó dos veces antes de añadir Producto intermedio AY (4-amino-7-bromo-5-{4-

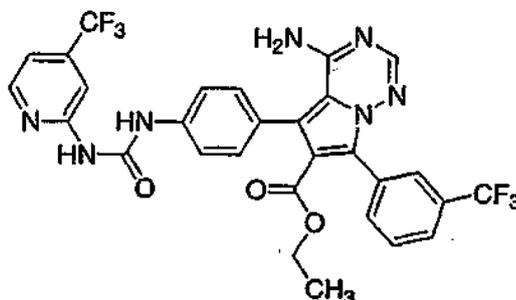
5 [({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo (0,05 g, 0,009 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,014 g, 0,097 mmol) y solución de Na₂CO₃ ac. (0,11 ml, 0,22 mmol, 2 M). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió y se filtró a través de sílice. El filtrado se concentró a continuación se trituró con EtOAc. El producto se recogió por filtración para dar 20 mg de un sólido de color castaño (39 %). **RMN de ¹H** (THF-*d*₈) δ 10,59 (s a, 1 H) 9,08 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 5,1, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,73 - 7,68 (m, 3 H), 7,41 - 7,37 (m, 5 H), 7,23 (d, *J* = 5,2, 1 H), 7,13 - 7,08 (m, 1 H), 3,94 (c, *J* = 7,1, 2 H), 0,90 (t, *J* = 7,1, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 580,0; **TR** de CL-EM = 3,41.

Ejemplo 2: Preparación de 4-amino-7-(4-fluorofenil)-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



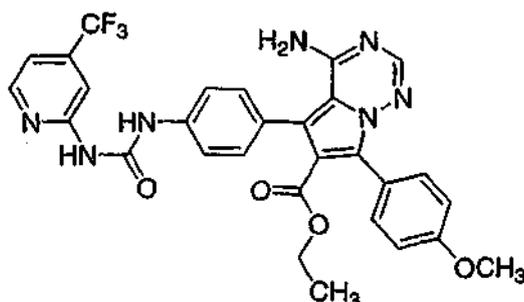
10 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de ácido 3-fluorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. **RMN de ¹H** (THF-*d*₈) δ 9,08 (s a, 1 H) 8,47 (d, *J* = 5,5, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,72 - 7,69 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,5, *J* = 5,6, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,7, 2 H), 7,23 (d, *J* = 5,3, 1 H), 7,14 (t, *J* = 8,8, 3 H) 3,92 (c, *J* = 7,1, 2 H), 0,89 (t, *J* = 7,1, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 579,9; **TR** de CL-EM = 3,31.

Ejemplo 3: Preparación de 4-amino-7-[3-(trifluorometil)fenil]-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo



20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de ácido 3-fluorofenilborónico con ácido (3-trifluorometilfenil)borónico. **RMN de ¹H** (THF-*d*₈) δ 9,08 (s a, 1 H) 8,47 (d, *J* = 5,0, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,7, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,73 - 7,67 (m, 3 H), 7,61 (d, *J* = 7,7, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,5, 1 H) 7,22 (d, *J* = 5,0, 1 H), 3,92 (c, *J* = 7,1, 2 H), 0,88 (t, *J* = 7,1, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 592,0; **TR** de CL-EM = 3,26.

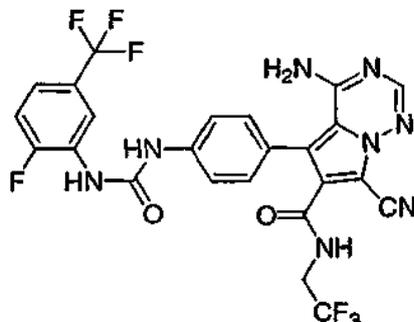
25 **Ejemplo 4: Preparación de 4-amino-7-(4-metoxifenil)-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo**



El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 1 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de ácido 3-fluorofenilborónico con ácido (4-metoxifenil)borónico. **RMN de ¹H** (THF-*d*₈) δ 9,07 (s a, 1 H) 8,46 (d, *J* = 5,2, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,7, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,9, 2 H), 7,38 (d, *J* = 8,6, 2 H), 7,22

(d, $J = 5,6$, 1 H), 6,94 (d, $J = 9,0$, 2 H) 3,92 (c, $J = 7,1$, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 0,90 (t, $J = 7,1$, 3 H); EM $[M+H]^+ = 592,0$; TR de CL-EM = 3,20.

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



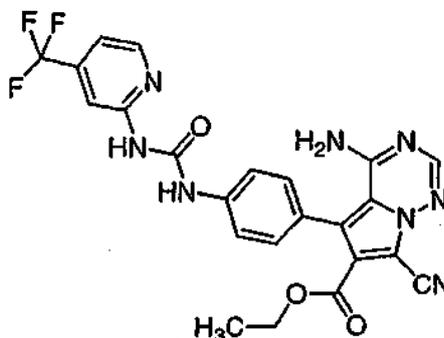
5

A una solución del Producto intermedio AT (4-amino-7-bromo-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo-[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxamida (46 mg, 0,07 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se añadió cianuro de cobre (I) (25 mg, 0,14 mmol). La reacción se calentó a 170 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Después de enfriar a ta, acetato de etilo se añadió y la mezcla se lavó con H₂O (3 x). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH) para dar 13 mg del compuesto anterior (rendimiento 30 %). **RMN de ¹H** (DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1 H), 8,94 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,73 (m, 1 H), 8,61 a 8,58 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,31 - 50 (m, 3 H), 3,97 (m, 2 H); EM $[M+H]^+ = 581,0$; TR de CL-EM = 3,37 min.

10

Ejemplo 6: Preparación de 4-amino-7-ciano-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de etilo

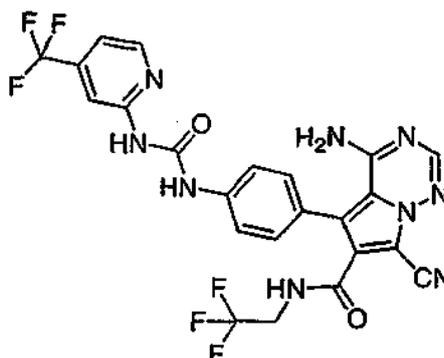
15



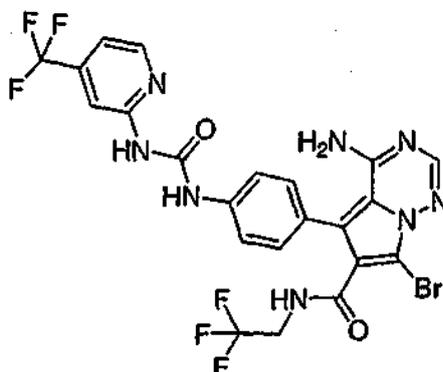
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 5 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AT por el Producto intermedio AZ. **RMN de ¹H** (DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,58 (s a, 1 H), 8,53 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 5,39 (s a, 1 H), 4,11 (ct, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 1,07 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H); EM $[M+H]^+ = 511,1$; TR de CL-EM = 3,60.

20

Ejemplo 7: Preparación de 4-amino-7-ciano-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



Etapa 1: Preparación de 4-amino-7-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxamida

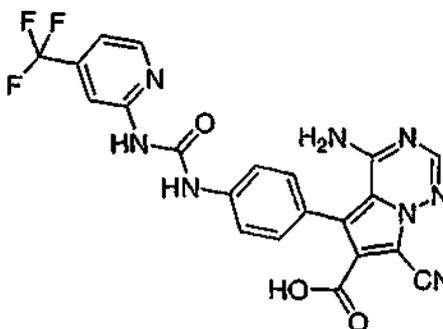


5 El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AT se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio T por el Producto intermedio AH.

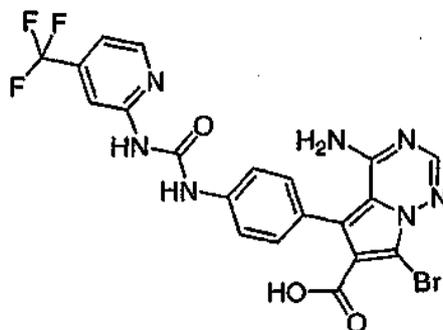
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

10 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 5 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AT por 4-amino-7-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxamida. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,78 (t, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 7 Hz, 2 H), 5,60 (s a, 1 H), 4,04 a 3,95 (m, 2 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 564,0; TR de CL-EM = 3,17.

Ejemplo 8: Preparación de ácido 4-amino-7-ciano-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxílico



15 **Etapa 1:** Preparación de ácido 4-amino-7-bromo-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxílico



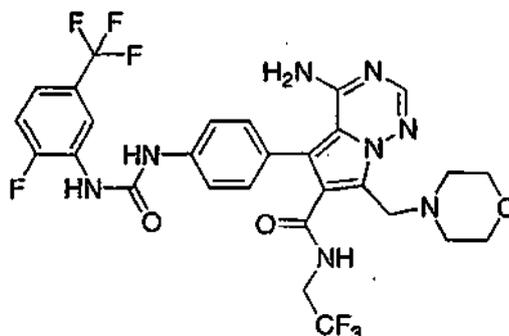
El procedimiento que se usó para la preparación del Producto intermedio AT se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio T por el Producto intermedio X.

20 **Etapa 2:** Preparación del compuesto del título

El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 5 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AT por ácido 4-amino-7-bromo-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxílico. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1 H), 9,77 (s,

1 H), 8,53 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,36 (m, 1 H) 5,30 (s a, 1 H); EM $[M+H]^+ = 483,0$; TR de CL-EM = 2,87.

Ejemplo 9: Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-7-(morfolin-4-ilmetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

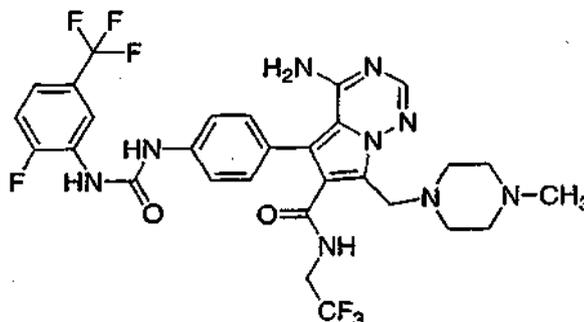


5

A una suspensión del Producto intermedio AU (4-amino-5-4-[[[2-fluoro 5(trifluorometil)fenil]aminocarbonil]amino]fenil-7-formil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazina-6-carboxamida (35 mg, 0,06 mmol)) y morfolina (0,013 ml, 0,015 mmol) en dicloroetano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó bajo N_2 a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa orgánica se recogió, se secó sobre (Na_2SO_4) y se concentró por evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna (95:5 en v/v de CH_2Cl_2 - MeOH) para dar 15,5 mg del compuesto del título (rendimiento 39 %). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 9,98 (dd, $J = 6$ Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,95 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,64 a 8,61 (dd, $J = 3$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,53 a 7,46 (m, 2 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,28 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 4,06 a 4,04 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,57 (d, $J = 7$ Hz, 4 H), 2,47 a 2,25 (m, 4 H) ppm; EM $[M+H]^+ = 655,1$; TR de CL-EM = 2,64 min.

15

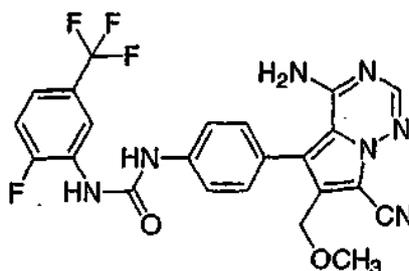
Ejemplo 10: Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



20

El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 9 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por reactivo N-metil piperazina. RMN de 1H ($MeOH-d_4$) δ 8,61 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,58 a 7,55 (m, 2 H), 7,38 a 7,32 (m, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 4,10 a 4,00 (m, 2 H), 2,63 a 2,46 (m, 8 H), 2,30 (s, 3 H); EM $[M+H]^+ = 668,0$; TR de CL-EM = 2,55 min.

Ejemplo 11: Preparación de N-4-[4-amino-7-ciano-6-(metoxi-metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

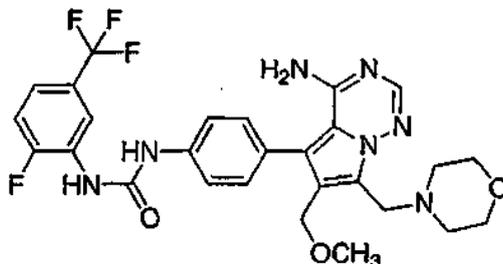


25

A una solución del Producto intermedio AV (N-4-[4-amino-7-bromo-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (500 mg, 0,90 mmol)) en 1-metil-2-pirrolidiona (3 ml) se añadió $CuCN$ (321 mg, 1,80 mmol). La reacción se calentó a $170^\circ C$ en un matraz durante 2 h. Después de enfriar a ta, se añadió

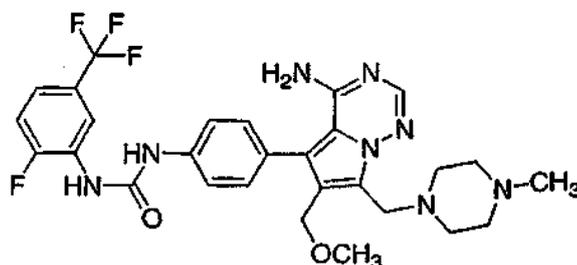
EtOAc y la mezcla se lavó con H₂O (3 x). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH) para dar 64 mg del compuesto del título (rendimiento 13 %). **RMN de ¹H** (Acetona-d₆) δ 8,85 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,75 a 7,71 (m, 2 H), 7,47 a 7,38 (m, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H); **EM [M+H]⁺** = 500,1; **TR de CL-EM** = 3,41 min.

5 **Ejemplo 12: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



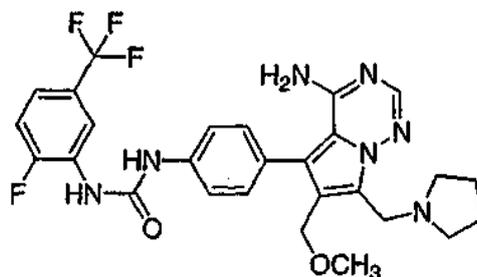
10 A una suspensión del Producto intermedio AW (N-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]urea (50 mg, 0,1 mmol)) y morfolina (0,01 ml, 0,12 mmol) en dicloroetano (3 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó bajo N₂ a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y posteriormente se interrumpió con NaHCO₃ saturado acuoso. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna (95:5 en v/v de CH₂Cl₂ - MeOH) para dar 26 mg del compuesto del título (rendimiento 46 %). **RMN de ¹H** (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,64 a 8,61 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,59 a 7,34 (m, 6 H), 4,29 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,55 a 3,50 (m, 4 H), 3,14 (s, 3 H), 2,47 - 2,41 (m, 4 H); **EM [M+H]⁺** = 573,9; **TR de CL-EM** = 2,53 min.

15 **Ejemplo 13: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]urea**



20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por N-metil piperazina. **RMN de ¹H** (MeOH-d₄) δ 8,62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,63 a 7,59 (m, 2 H), 7,42 a 7,32 (m, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,64 a 2,43 (a, 8 H), 2,25 (s, 3 H); **EM [M+H]⁺** = 587,0; **TR de CL-EM** = 2,37 min.

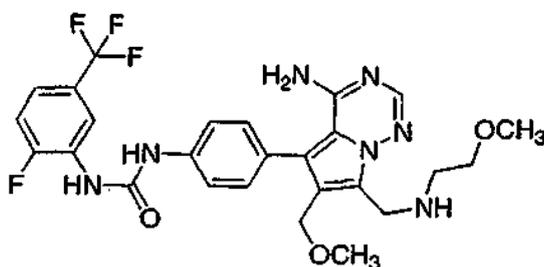
Ejemplo 14: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



25 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por pirrolidina. **RMN de ¹H** (MeOH-d₄) δ 8,62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,65 a 7,62 (m, 2 H), 7,42 a 7,33 (m, 4 H), 4,42 (s, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,00 (s, 4 H), 1,96 a 1,90 (m, 4 H); **EM [M+H]⁺** = 558,0; **TR de CL-EM** = 2,49 min.

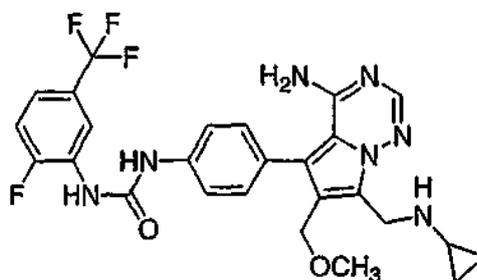
30

Ejemplo 15: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(2-metoxietil)amino]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



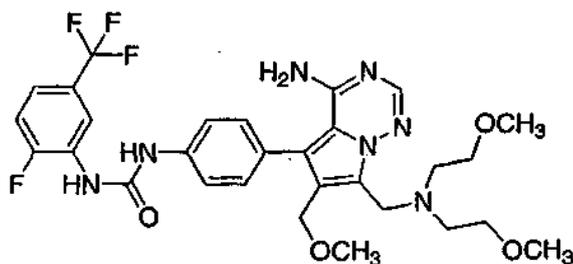
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por reactivo metoxietilamina. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1 H), 8,96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,64 a 8,61 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,60 a 7,31 (m, 6 H), 4,27 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 561,9; TR de CL-EM = 2,51 min.

Ejemplo 16: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(ciclopropilamino)metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



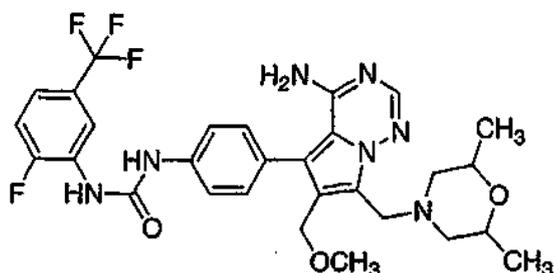
10 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por reactivo ciclopropilamina. RMN de ^1H (CH $_3$ OH- d_4) δ 8,62 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,64 a 7,60 (m, 2 H), 7,42 a 7,32 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,14 a 2,09 (m, 1 H), 0,52 a 0,40 (m, 4 H) ppm; EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 543,9; TR de CL-EM = 2,45 min

15 **Ejemplo 17: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[[bis(2-metoxietil)-amino]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



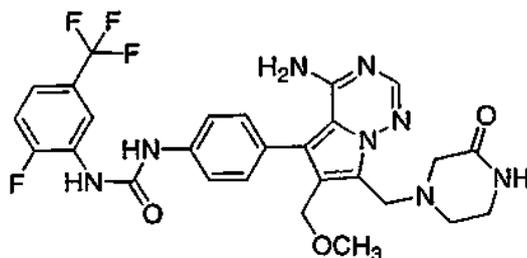
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por N-(2-metoxietil)metilamina. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1 H), 8,96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,63 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,50 a 7,33 (m, 3 H), 4,31 (s, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,20 a 3,40 (m, 13H), 2,6 (t, $J = 5$ Hz, 4 H) ppm; EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 619,9; TR de CL-EM = 2,69 min.

Ejemplo 18: Preparación de N-[4-{4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



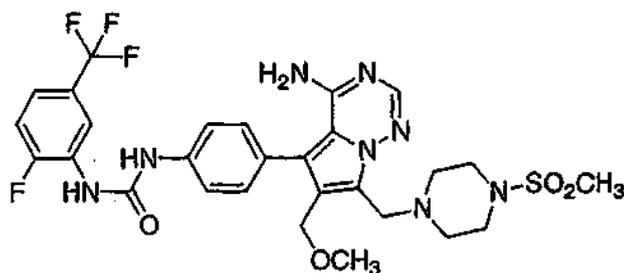
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 2,4-dimetilmorfolina. RMN de ^1H ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,63(dd, $J = 6$, 1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J = 6$, 2 Hz, 2 H), 7,42(dd, $J = 6$, 2 Hz, 2 H), 7,34(dd, $J = 7$, 2 Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,68 a 3,63 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 2,86 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 1,91 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 1,1 (d, $J = 6$ Hz, 6 H) ppm; EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 602,0; TR de CL-EM = 2,73 min.

10 **Ejemplo 19: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



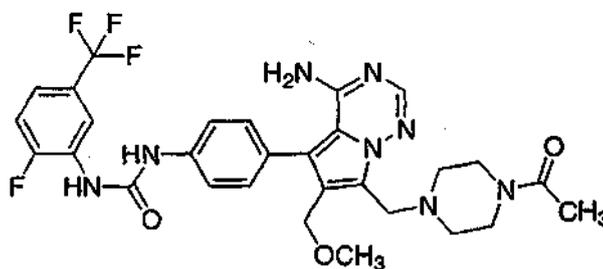
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 2-oxopiperizina. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1 H), 8,96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,62 (dd, $J = 7$, 2 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 3$ Hz, 2 H), 7,57 a 7,35 (m, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,09 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H) ppm; EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 587; TR de CL-EM = 2,59 min.

Ejemplo 20: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(metoximetil)-7-[(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



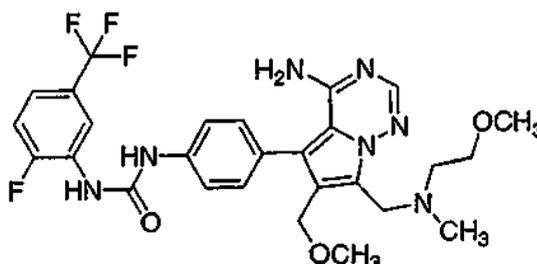
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 1-(metilsulfonyl)piperazina. RMN de ^1H ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,62(dd, $J = 7$, 1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,64 a 7,61 (m, 2 H), 7,43 a 7,41 (m, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,21 (t, $J = 5$ Hz, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 2,66 (t, $J = 5$ Hz, 4 H) ppm; EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 651; TR de CL-EM = 2,61 min.

Ejemplo 21: Preparación de N-{4-[7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



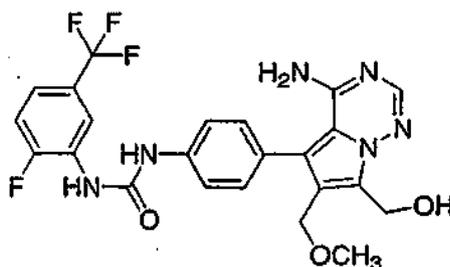
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 1-acetilpiperazina. **RMN de ^1H** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,62 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,62 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,58 a 3,44 (m, 4 H), 2,62 a 2,58 (m, 4 H), 2,08 (s, 3 H) ppm; **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 614,9$; **TR de CL-EM** = 2,58 min.

Ejemplo 22: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(2-metoxietil)-(metil)amino]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



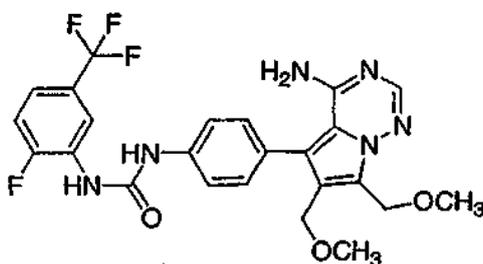
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 2-metoxi-N-metiletanamina. **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (d, 1 H), 8,96 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,63 (dd, $J = 7$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,50 a 7,34 (m, 4 H), 4,30 (s, 2 H), 3,89 (a, 2 H), 3,46 a 3,48 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 2,58 a 2,55 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H) ppm; **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575,9$; **TR de CL-EM** = 2,57 min.

Ejemplo 23: Preparación de N-{4-[4-amino-7-(hidroximetil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



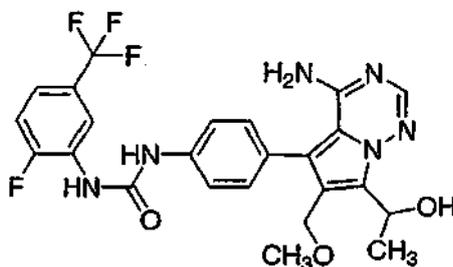
A una solución del Producto intermedio AW (N-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (50 mg, 0,1 mmol) en THF a -78 °C bajo N_2 se añadió DIBAL-H (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se dejó calentar hasta 0 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se interrumpió con sal de Rochelle saturada acuosa (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y a continuación se calentó a ta. La capa orgánica se recogió y se lavó con sal de Rochelle acuosa (2 x), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El concentrado bruto se purificó a través de cromatografía en columna (5:95, v/v $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 25 mg del compuesto del título (rendimiento 49 %). **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1 H), 8,96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7,50 a 7,32 (m, 3 H), 5,0 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 4,79 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 4,30 (s, 3 H), 3,16 (s, 2 H) ppm; **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505,1$; **TR de CL-EM** = 2,66 min.

Ejemplo 24: Preparación de N-{4-[4-amino-6,7-bis(metoximetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



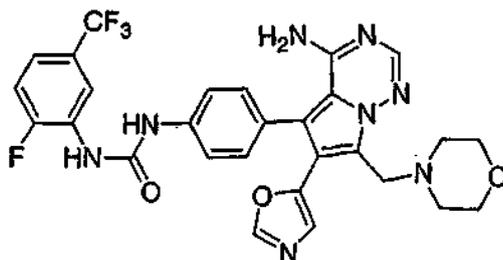
5 A una solución del Ejemplo 23 (N-{4-[4-amino-7-(hidroximetil)-6-(metoxi-metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)-fenil]urea (22 mg, 0,04 mmol)) en THF anhidro (1 ml) y CH₂Cl₂(1 ml) se añadió SOCl₂ (0,006 ml, 0,08 mmol). Después de 20 min, HPLC analítica mostró que quedaba la mitad del material de partida. Se añadió SOCl₂ adicional (0,01 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2,5 h hasta la compleción. La mezcla se evaporó a sequedad y se añadió CH₂Cl₂ (3 ml). El disolvente se evaporó a sequedad y el concentrado bruto volvió a suspenderse en CH₂Cl₂ y se evaporó para retirar el SOCl₂ en exceso por completo. Al sólido resultante se añadió MeOH anhidro (1 ml) y base de Hunig (0,008 ml), la reacción se agitó a 70 °C durante una noche. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta y el solvente se evaporó. El material en bruto se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado ac. tres veces y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna (5:95 en v/v MeOH-CH₂Cl₂) para dar 12 mg del compuesto del título (rendimiento 53 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1 H), 8,96 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J = 7, 3 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,59 (t, J = 3 Hz, 2 H), 7,57 a 7,32 (m, 4 H), 4,73 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H) ppm; EM [M+H]⁺ = 519,1; TR de CL-EM = 2,84 min

Ejemplo 25: Preparación de N-{4-[4-amino-7-(1-hidroxietil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



20 A una solución del Producto intermedio AW (N-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (25 mg, 0,05 mmol)) en THF (1 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió metil litio (0,18 ml, 0,25 mmol) y se agitó durante 10 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de H₂O y después de calentar a ta, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna (5:95 en v/v MeOH-CH₂Cl₂) para dar 13 mg del compuesto del título (rendimiento 50 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,53 a 7,31 (m, 4 H), 5,49 a 5,45 (m, 1 H), 5,19 (d, J = 6 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 1,50 (d, J = 6 Hz, 3 H) ppm; EM [M+H]⁺ = 519,1; TR de CL-EM = 2,74 min.

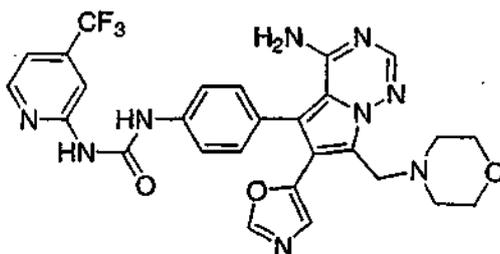
30 **Ejemplo 26: Preparación de N-4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



A una solución de formaldehído (solución al 37 % en agua, (14 ul, 0,19 mmol) y morfolina (12 ul, 0,19 mmol) en AcOH (0,5 ml) se añadió a una solución en agitación del Producto intermedio Q en AcOH (1 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con

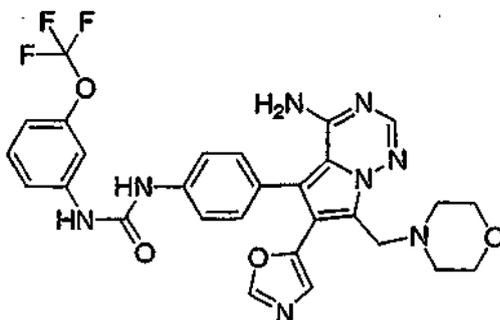
NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 100 % de EtOAc. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se retiró al vacío para dar el Ejemplo 60 (46 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1 H), 9,00 a 8,95 (m, 1 H), 8,363 a 8,59 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 7,59 a 7,54 (m, 2 H), 7,52 - 7,46 (m, 1 H), 7,41 a 7,36 (m, 1 H), 7,34 a 7,29 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 5,07 (s a, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,54 a 3,47 (m, 4 H), 2,44 a 2,36 (m, 4 H); EM [M+H]⁺ = 597,0; **TR de CL-EM** = 2,45.

Ejemplo 27: Preparación de N-4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

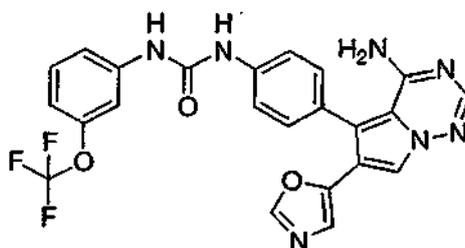


10 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AG. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,94 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 5,3, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 7,63 a 7,58 (m, 2 H), 7,36 (d, *J* = 5,3 (1H), 7,34 a 7,31 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 5,09 (s a, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,52 a 3,47 (m, 4 H), 2,43 a 2,37 (m, 4 H); EM [M+H]⁺ = 579,9; **TR de CL-EM** = 2,42.

15 **Ejemplo 28: Preparación de N-4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[3-(trifluorometoxi)-fenil]urea**



Etapas 1: Preparación de N-4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[3-(trifluorometoxi)fenil]urea



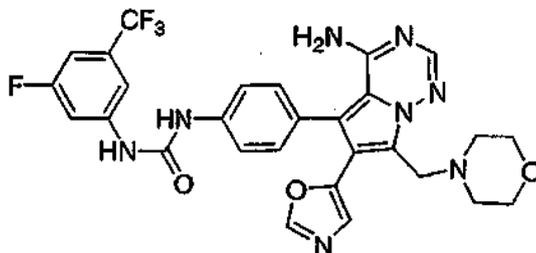
20 La secuencia de procedimientos que se usó para la preparación del Producto intermedio O se usó para preparar N-4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[3-(trifluorometoxi)fenil]urea mediante la sustitución del producto intermedio I central inicial por el Producto intermedio H central inicial. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,62 a 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,42 a 7,38 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,36 a 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,32 a 7,29 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,96 a 6,93 (d, *J* = 1 0,6, 1 H), 6,55 (s, 1 H); EM [M+H]⁺ = 496,1; **TR de CL-EM** = 2,89 min.

Etapas 2: Preparación del compuesto del título

30 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por N-4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[3-(trifluorometoxi)fenil]urea. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,71 a 7,69 (m, 1 H), 7,57 a 7,53 (m, 2 H), 7,38 (t, *J* = 8,4, 1 H), 7,32 a 7,37 (m, 3 H), 6,95 a

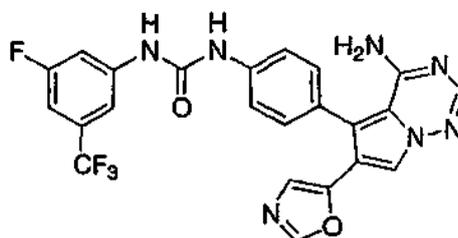
6,91 (m, 2 H), 5,07 (s a, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,53 a 3,47 (m, 4 H), 2,43 a 2,37 (m, 4 H); **EM** $[M+H]^+$ = 594,9; **TR de CL-EM** = 2,57.

Ejemplo 29: Preparación de N-4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



5

Etapa 1: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



La secuencia de procedimientos que se usó para la preparación del Producto intermedio O se usó para preparar N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea mediante la sustitución del producto intermedio I central inicial por el Producto intermedio H central inicial. **RMN de 1H** (CD_3OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 a 7,60 (m, 4 H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H); **EM** $[M+H]^+$ = 498,2; **TR de CL-EM** = 2,90.

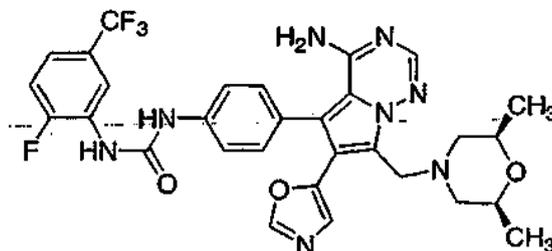
10

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea. **RMN de 1H** ($DMSO-d_6$) δ 9,36 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,64 a 7,59 (m, 1 H), 7,58 a 7,54 (m, 2 H), 7,33 a 7,28 (m, 2 H), 7,25 a 7,20 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 5,07 (s a, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,54 a 3,46 (m, 4 H), 2,44 a 2,36 (m, 4 H); **EM** $[M+H]^+$ = 569,9; **TR de CL-EM** = 2,63.

20

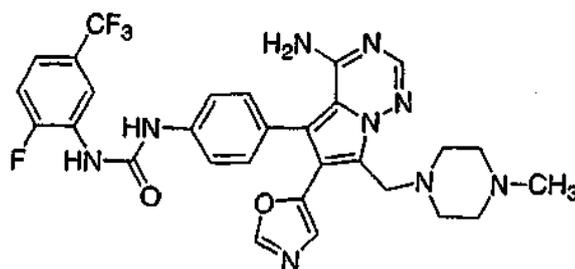
Ejemplo 30: Preparación de N-4-[4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 2,4-dimetilmorfolina. **RMN de 1H** ($DMSO-d_6$) δ 9,35 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 2,4, 1 H), 8,62 a 8,59 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,58 a 7,53 (m, 2 H), 7,52 a 7,46 (m, 1 H), 7,41 a 7,36 (m, 1 H), 7,33 a 7,29 (m, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 5,05 (s a, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,50 a 3,42 (m, 2 H), 2,65 (d, J = 1 0,9, 2 H), 1,76 (t, J = 1 0,9, 2 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H); **EM** $[M+H]^+$ = 625,0; **TR de CL-EM** = 2,69.

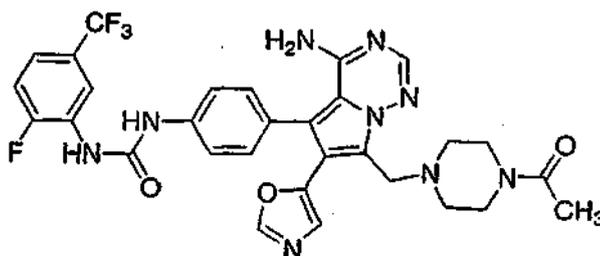
25

Ejemplo 31: Preparación de N-4-[4-amino-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



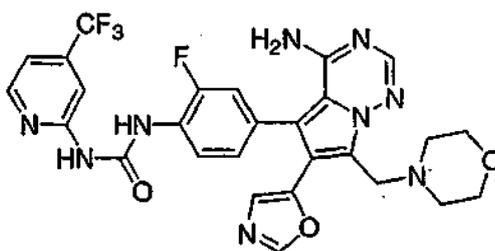
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por N-metil piperazina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1 H), 8,97 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,63 a 8,59 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,58 a 7,54 (m, 2 H), 7,52 a 7,46 (m, 1 H), 7,41 a 7,36 (m, 1 H), 7,33 a 7,29 (m, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 2,46 a 2,16 (m, 8 H), 2,10 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 610,0$; **TR de CL-EM** = 2,49.

10 **Ejemplo 32: Preparación de N-4-[7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



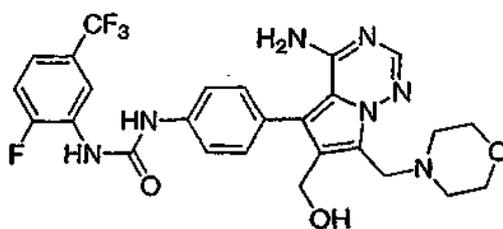
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 1-acetilpiperazina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1 H), 8,97 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,63 a 8,59 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,58 a 7,54 (m, 2 H), 7,53 a 7,47 (m, 1 H), 7,41 a 7,36 (m, 1 H), 7,34 a 7,30 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 5,09 (s a, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 3,39 a 3,32 (m, 4 H), 2,44 a 2,39 (m, 2 H), 2,38 a 2,33 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 637,9$; **TR de CL-EM** = 2,57.

Ejemplo 33: N-4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

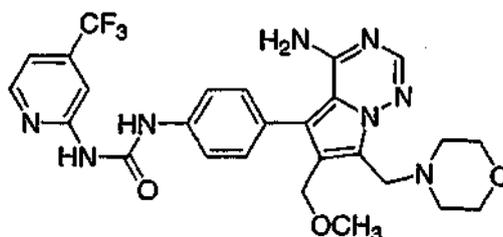


20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AK (N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea). **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1 H), 10,12 (s a, 1 H), 8,53 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,51 (m, 4 H), 2,41 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598,0$; **TR de CL-EM** = 2,89.

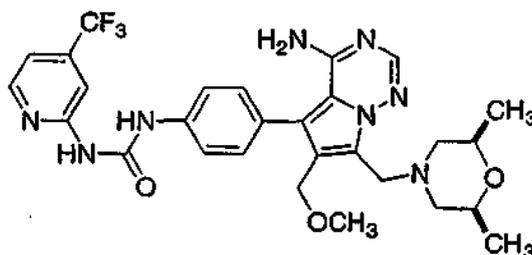
25

Ejemplo 34: N-4-[4-amino-6-(hidroximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio K (N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]-urea). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 5,08 (s a, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,53 (m, 4 H), 2,45 (m, 4 H); **EM [M+H]⁺** = 560,0; **TR de CL-EM** = 2,43.

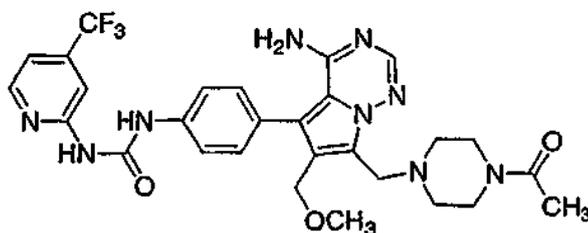
10 Ejemplo 35: Preparación de N-4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,46 a 8,58 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,54 a 7,71 (m, 2 H), 7,28 a 7,45 (m, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,44 a 3,63 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 2,35 a 2,50 (m, 4 H). **EM [M+H]⁺** = 556,91; **TR de CL-EM** = 2,35.

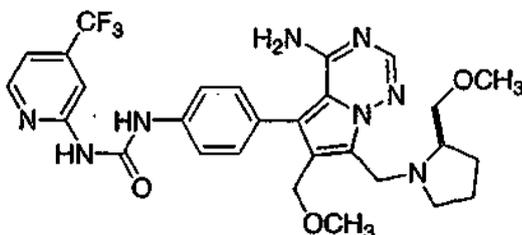
Ejemplo 36: N-4-[4-amino-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por 2,4-dimetilmorfolina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,48 a 8,59 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,53 a 7,70 (m, 2 H), 7,25 a 7,47 (m, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,41 a 3,59 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,68 a 2,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 1,67 a 1,87 (m, 2 H), 0,99 - 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H). **EM [M+H]⁺** = 584,90; **TR de CL-EM** = 2,58.

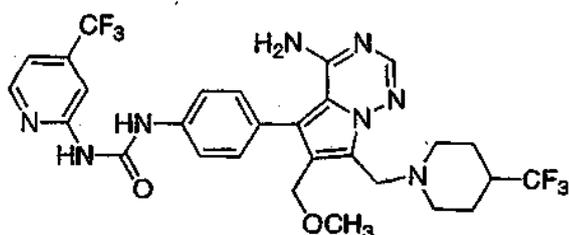
25

Ejemplo 37: N-4-[7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-6-(metoxi-metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por N-metil piperazina. **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) δ 8,49 a 8,55 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,66 a 7,72 (m, 2 H), 7,40 a 7,48 (m, 2 H), 7,26 a 7,30 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,50 a 3,64 (m, 4 H), 3,27 (s, 3 H), 2,54 a 2,67 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597,98$; **TR de CL-EM** = 2,43.

Ejemplo 38: N-[4-(4-amino-6-(metoximetil)-7-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

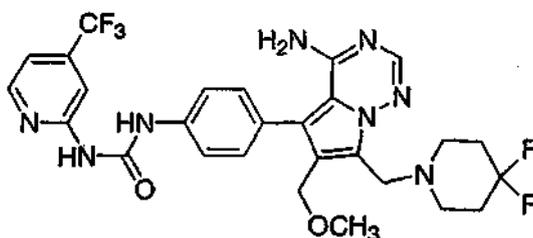
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina. **RMN de ^1H** ($\text{DM}-\text{SO}-d_6$) δ 9,89 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,49 a 8,57 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,58 a 7,66 (m, 2 H), 7,31 a 7,42 (m, 3 H), 4,18 (m, 2 H), 3,86 a 3,96 (d, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 3,37 a 3,45 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,69 a 2,83 (m, 2 H), 2,28 a 2,41 (m, 2 H), 1,77 a 1,91 (m, 1 H), 1,42 a 1,69 (m, 3 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584,95$; **TR de CL-EM** = 2,54.

Ejemplo 39: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(metoximetil)-7-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por 4-(trifluorometil)piperidina. **RMN de ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 5,2$, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,8$, 2 H); 7,39 a 7,36 (m, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,94 (d, $J = 11,2$, 2 H), 2,26 a 2,22 (m, 1 H), 2,08 (t, $J = 10,8$, 2 H), 1,75 (d, $J = 12,8$, 2 H), 1,39 (dc, $J = 8,4$, 3,6, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623,2$; **TR de CL-EM** = 3,01.

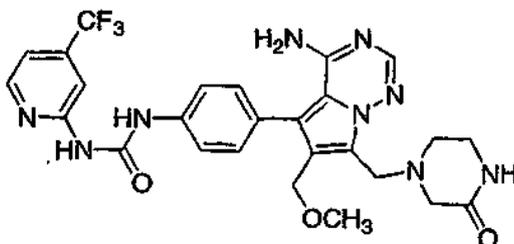
25

Ejemplo 40: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



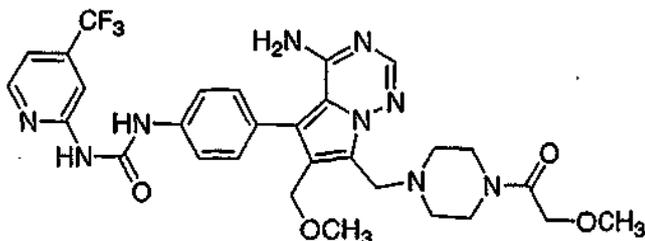
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por 4,4-difluoropiperidina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 5,2$, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,8$, 2 H); 7,39 a 7,36 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,58 a 2,57 (m, 4 H), 2,01 a 1,82 (m, 4 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 591,1$; **TR de CL-EM = 2,98.**

10 **Ejemplo 41: Preparación de N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea**



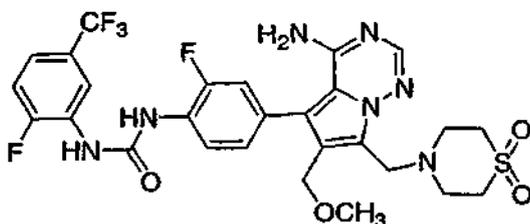
15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por 2-oxopiperizina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 8,52 (d, $J = 5,6,1\text{H}$), 8,10 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,4$, 2 H); 7,38 a 7,31 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,10 (t, $J = 5,2$, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 2,63 (t, $J = 5,2$, 2 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 570,1$; **TR de CL-EM = 2,86.**

Ejemplo 42: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(4-(metoxiacetil)piperazin-1-il)metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



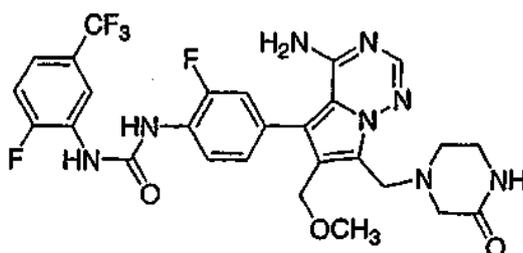
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio Z y mediante la sustitución de morfolina por 1-(metoxiacetil)piperazina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 4,8$, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,4$, 2 H); 7,40 a 7,37 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,40 a 3,36 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,46 a 2,41 (m, 4 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 628,1$; **TR de CL-EM = 2,48.**

25 **Ejemplo 43: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



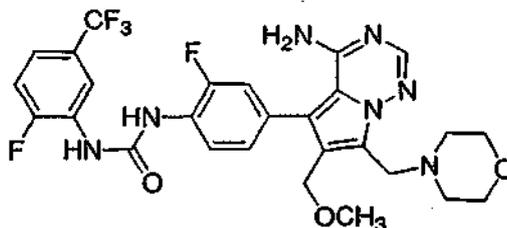
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB y mediante la sustitución de morfolina por 1,1-dióxido de tiomorfolina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,66 (dd, $J = 7,2, 2,0$, 1 H), 8,30 (t, $J = 8,4, 1$ H), 7,94 (s, 1 H), 7,52 (t, $J = 9,2, 1$ H); 7,43 a 7,40 (m, 1 H), 7,34 (dd, $J = 1 2,0, 2,0, 1$ H), 7,20 (dd, $J = 8,4, 1,2,1\text{H}$), 4,31 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,09 (d, $J = 5,6, 4$ H), 2,98 (d, $J = 5,6, 4$ H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 640,1$; **TR de CL-EM** = 2,87.

Ejemplo 44: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



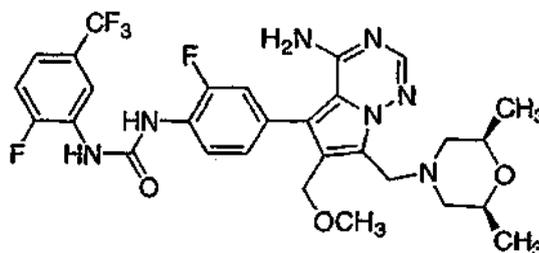
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB y mediante la sustitución de morfolina por 2-oxopiperizina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,67 (dd, $J = 7,2, 2,4, 1$ H), 8,30 (t, $J = 8,8, 1$ H), 7,94 (s, 1 H), 7,52 (t, $J = 9,2, 1$ H); 7,43 a 7,40 (m, 1 H), 7,35 (dd, $J = 1 2,8, 2,0, 1$ H), 7,21 (dd, $J = 7,6, 1,6,1\text{H}$), 4,31 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,10 (t, $J = 6,0, 2$ H), 2,99 (s, 2 H), 2,63 (t, $J = 5,2, 2$ H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 605,0$; **TR de CL-EM** = 2,59.

Ejemplo 45: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



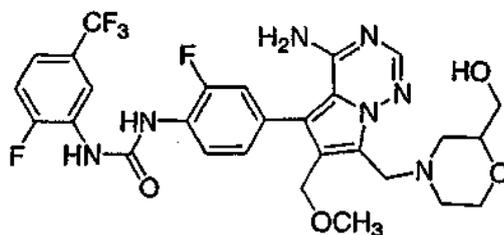
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 8,64 (dd, $J = 7,2, 2,0, 1$ H), 8,26 (t, $J = 8,8, 1$ H), 7,92 (s, 1 H), 7,51 (t, $J = 8,8, 1$ H); 7,42 a 7,38 (m, 1 H), 7,33 (dd, $J = 1 2,0, 1,6, 1$ H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 1,6,1\text{H}$), 4,31 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,0, 4$ H), 3,20 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0, 4$ H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 591,9$; **TR de CL-EM** = 2,74.

Ejemplo 46: Preparación de N-(4-{4-amino-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluoro-fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



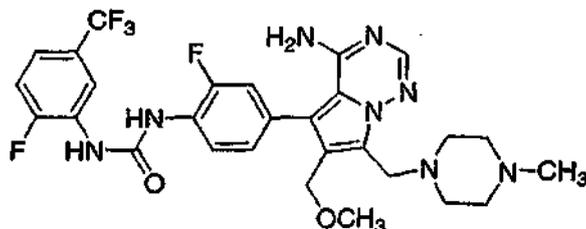
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB y mediante la sustitución de morfolina por 2,4-dimetilmorfolina. **RMN de ^1H** (CD $3\text{OD}-d_4$) δ 9,16 a 9,15 (m, 1 H), 9,09 a 9,08 (m, 1 H), 8,65 (d, $J = 8,0, 1$ H), 8,36 (t, $J = 8,4, 1$ H), 8,11 (s, 1 H), 7,37 a 7,33 (m, 3 H), 7,27 (d, $J = 8,0, 1$ H); 4,86 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 9,93 a 9,79 (m, 2 H), 3,56 (d, $J = 1 2,4, 2$ H), 3,40 (s, 3 H), 3,24 (d, $J = 1 2,0, 2$ H), 1,24 (d, $J = 6,4, 6$ H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 619,8$; **TR de CL-EM** = 2,73.

Ejemplo 47: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



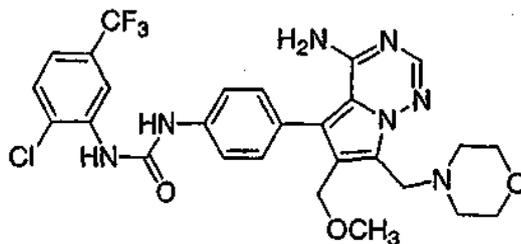
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB y mediante la sustitución de morfolina por morfolin-2-ilmetanol. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,57 a 9,52 (m, 1 H), 9,41 a 9,37 (m, 1 H), 8,67 (dd, $J = 6,8, 1,6, 1$ H); 8,31 (t, $J = 8,8, 1$ H), 7,99 (s, 1 H), 7,52 (t, $J = 8,8, 1$ H), 7,44 a 7,41 (m, 1 H), 7,33 (d, $J = 1,2, 4, 1$ H), 7,21 (d, $J = 8,8, 1$ H), 4,82 (s, 2 H), 4,79 a 4,74 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,19 a 4,10 (m, 4 H), 3,69 (d, $J = 1,0, 8, 2$ H), 3,18 (s, 3 H), 2,90 (d, $J = 1,0, 4, 1$ H), 2,77 (d, $J = 1,0, 4, 1$ H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 622,1$; **TR de CL-EM** = 2,70.

Ejemplo 48: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(metoximetil)-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



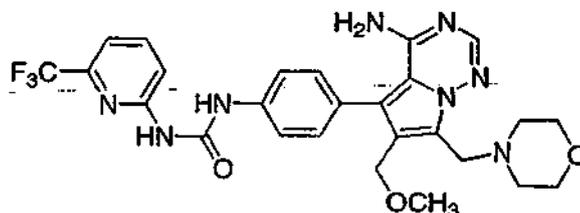
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB y mediante la sustitución de morfolina por N-metil piperazina. **RMN de ^1H** (CD $3\text{OD}-d_4$) δ 8,66 (d, $J = 8,0, 1$ H), 8,30 (t, $J = 8,8, 1$ H), 7,86 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,2, 2$ H); 7,31 (dd, $J = 1,2, 0, 2, 1$ H), 7,24 (dd, $J = 8,4, 1,2, 1$ H), 4,39 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 2,82 a 2,73 (m, 8 H), 2,52 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 605,0$; **TR de CL-EM** = 2,63.

Ejemplo 49: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea



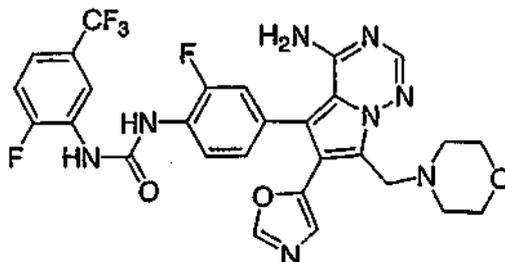
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AR. **RMN de ^1H** (CD $3\text{OD}-d_4$) δ 8,67 (d, $J = 2,4, 1$ H), 7,84 (s, 1 H), 7,66 a 7,62 (m, 3 H), 7,44 a 7,41 (m, 2 H); 7,32 (dd, $J = 8,0, 0,8, 1$ H), 4,41 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,68 (t, $J = 4,4, 4$ H), 3,29 (s, 3 H), 2,59 (t, $J = 4,4, 4$ H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 591,8$; **TR de CL-EM** = 2,63.

Ejemplo 50: Preparación de N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



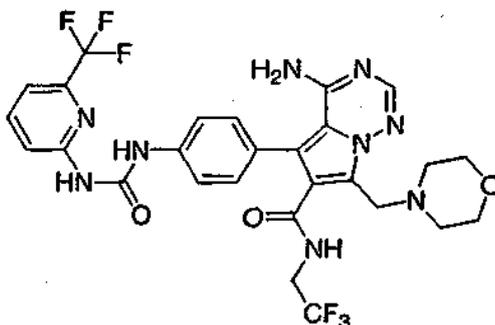
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AQ. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,14 a 10,05 (m, 1 H), 9,93 a 9,88 (m, 1 H), 8,04 (t, $J = 9,2$, 3 H); 7,61 (d, $J = 8,0$, 2 H), 7,51 (dd, $J = 6,4$, 1,6, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,8$, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,03 a 3,92 (m, 2 H), 3,76 a 3,66 (m, 2 H), 3,52 a 3,41 (m, 2 H), 3,38 a 3,28 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,8$; TR de CL-EM = 2,37.

Ejemplo 51: Preparación de N-{4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



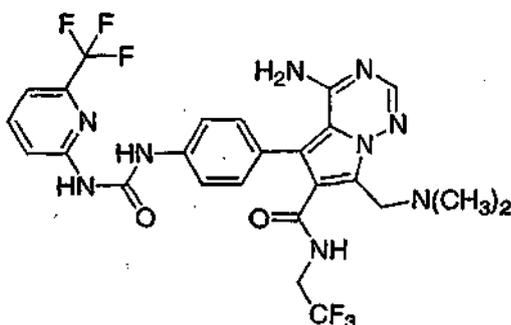
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio O. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,66 a 8,61 (m, 1 H), 8,32 a 8,24 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,54 a 7,47 (m, 1 H), 7,43 a 7,37 (m, 1 H), 7,31 a 7,26 (m, 1 H), 7,17 a 7,12 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,53 a 3,47 (m, 4 H), 2,43 a 2,36 (m, 4 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615,0$; TR de CL-EM = 2,65.

Ejemplo 52: Preparación de 4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-carbonil-amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



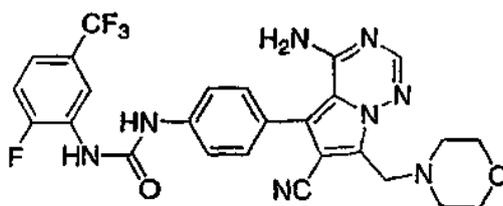
A una solución de morfolina (80,9 mg, 0,93 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió a una solución de formaldehído acuosa al 37 % (0,07 ml, 0,93 mmol). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min y se añadió a una solución del Producto intermedio AP (4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-carbonil-amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (50,0 mg, 0,093 mmol)) en ácido acético (2 ml). La solución resultante se calentó (60 °C) durante una noche y se concentró. El material en bruto se purificó directamente por HPLC usando un gradiente de 35 - 40 % de MeCN en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %. Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 2,0 M (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para producir 18,7 mg (32 %) del compuesto del título. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,0 (t, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 9,89 (s a, 1 H), 9,71 (s a, 1 H), 8,05 - 8,00 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 7,52 - 7,49 (m, 3 H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,12 - 3,98 (m, 4 H), 3,56 (s a, 4 H), 2,44 ((s a, 4 H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 638,1$; TR de CL-EM = 2,92 min.

Ejemplo 53: Preparación de 4-amino-7-[(dimetilamino)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

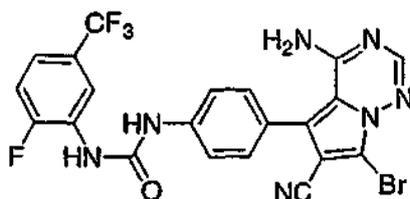


5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 52 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por dimetilamina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,07 - 8,00 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,53 - 7,51 (m, 3 H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,08 - 4,02 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 2,23 (s, 6 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 595,8; **TR de CL-EM** = 2,48 min.

Ejemplo 54: Preparación de N-4-[4-amino-6-ciano-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

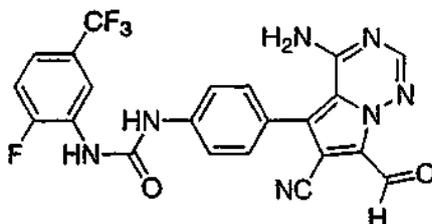


10 **Etap 1: Preparación de N-4-[4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



15 A una solución de acetonitrilo (6,5 ml) se añadió el Producto intermedio R (N-4-[4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) (300 mg, 0,659 mmol) seguido de N-bromosuccinimida (129 mg, 0,725 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de la refrigeración a ta la solución se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 1 N (20 ml) seguido de agua (20 ml). El compuesto orgánico se aisló, se secó (MgSO_4) se filtró, y se concentró a sequedad. El material en bruto a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 95:5 en v/v de diclorometano - metanol produciendo 267 mg (0,500 mmol, rendimiento 76 %) de sólido purificado. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,41 (s, 1 H), 8,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 8,61 (dd, $J = 7,3, 2,3$ Hz, 1 H), 8,41 (s a, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 5,87 (s a, 1 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 534,0; **TR de CL-EM** = 3,51.

25 **Etap 2: Preparación de N-4-[4-amino-6-ciano-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

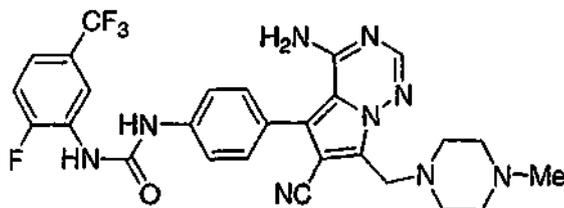


5 A una solución de THF (20 ml) se añadió N-[4-(4-amino-7-bromo-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea (230 mg, 0,430 mmol) que se enfrió a -77 °C. Se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,86 ml, 2,15 mmol) a la solución mediante una jeringa. La solución se agitó durante 10 min y a continuación se añadió DMF (0,20 ml, 2,58 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante las siguientes 17 h. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) a la reacción que a continuación se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 1 N (20 ml) seguido de agua (20 ml). El compuesto orgánico se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad dando 207 mg (0,428 mmol, rendimiento 99 %) de producto. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,99 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 8,61 (dd, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 6,06 (s a, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 484,1; **TR de CL-EM** = 3,34.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

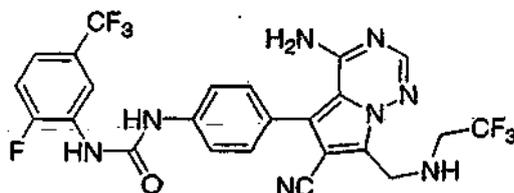
15 A una solución de N-[4-(4-amino-6-ciano-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (40,0 mg, 0,083 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió AcOH (47 µl, 0,83 mmol) y morfolina (36 µl, 0,41 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h después de lo cual se añadió cianoborohidruro de sodio (26,0 mg, 0,41 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h adicional. La reacción se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (2 x). El compuesto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5:4:1 en v/v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc - MeOH. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron produciendo 22 mg (0,039 mmol, rendimiento 48 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1 H), 9,00 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1 H), 8,27 (s a, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 5,72 (s a, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,57 (m, 4 H), 2,49 (m, 4 H); **EM** [M+H]⁺ = 555,0; **TR de CL-EM** = 2,55.

Ejemplo 55: N-(4-(4-amino-6-ciano-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

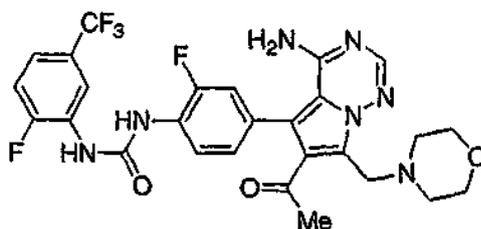


25 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 54, Etapa 3 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 1-metilpiperazina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) 89,39 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 8,62 (dd, *J* = 6,8, 2,2 Hz, 1 H), 8,23 (s a, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,64 (m, 2 H), 7,51 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 5,71 (s a, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 2,49 (m, 4 H), 2,33 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 568,1; **TR de CL-EM** = 2,60.

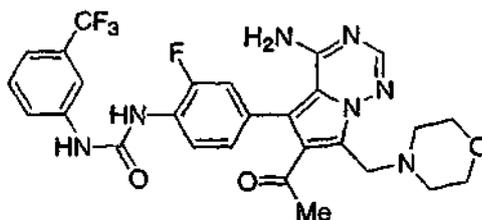
30 **Ejemplo 56: N-[4-(4-amino-6-ciano-7-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



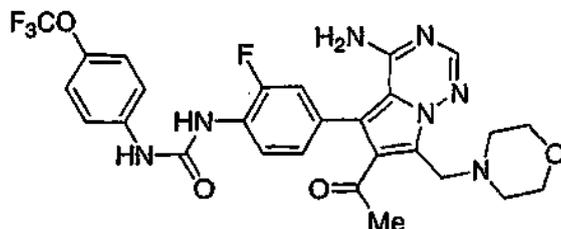
35 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 54, Etapa 3 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 2,2,2-trifluoroetanamina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1 H), 9,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,62 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,35 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 5,88 (s a, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 3,45 (s a, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 567,2; **TR de CL-EM** = 3,35.

Ejemplo 57: N-4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 A una solución de DCE (1 ml) se añadió el Producto intermedio AX (1-[4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-etanona (40 mg, 0,10 mmol)) seguido de 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (32 μ l, 0,22 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 17 h, y a continuación HCl 2 N ac. (52 μ l, 0,10 mmol) se añadió a la reacción seguido de DMF (1 ml). La solución se calentó durante 2,5 h adicionales. Después de la refrigeración a ta, la solución se concentró al vacío y posteriormente se purificó por MPLC (100 % de CH₂Cl₂ a 5:4:1 en v/v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc - MeOH). Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron produciendo 44 mg (0,075 mmol, rendimiento 72 %) de un sólido de color blanco. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,48 (m, 1 H), 9,34 (m, 1 H), 8,67 (m, 1 H), 8,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 2,42 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 590,0; **TR de CL-EM** = 2,62.

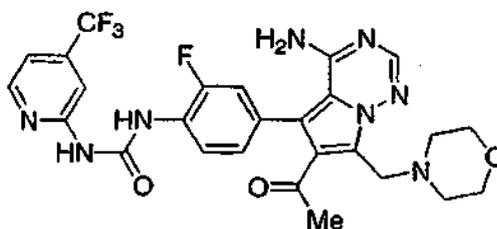
Ejemplo 58: N-4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil-N'-[3-(trifluoroacetil)fenil]urea

15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 57 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1 H), 8,82 (m, 1 H), 8,27 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 2,42 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 572,0; **TR de CL-EM** = 2,67.

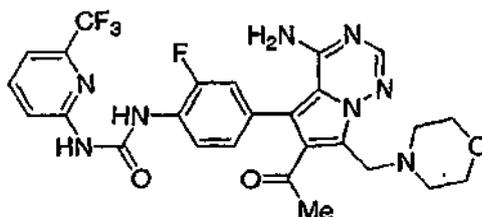
Ejemplo 59: N-4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea

25 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 57 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno por 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1 H), 8,77 (m, 1 H), 8,28 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 2,42 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 588,1; **TR de CL-EM** = 3,04.

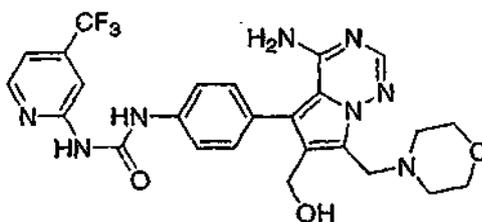
30

Ejemplo 60: N-4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

5 A una solución de THF (0,2 ml) se añadió el Producto intermedio AX (1-[4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etanona (43 mg, 0,11 mmol)) seguido del Producto intermedio V ([4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo (32 mg, 0,11 mmol)) y trietilamina (16 ml, 0,11 mmol). La reacción se calentó mientras que se agitaba a 50 °C durante 4,5 h. La solución se concentró al vacío y posteriormente se purificó por MPLC (100 % de CH₂Cl₂ a 5:4:1 en v/v/v de CH₂Cl₂ - EtOAc - MeOH). Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron produciendo 25 mg (0,043 mmol, rendimiento 39 %) de un sólido de color blanco. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1 H), 10,15 (s a, 1 H), 8,56 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 2,42 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 573,0; **TR de CL-EM** = 2,57.

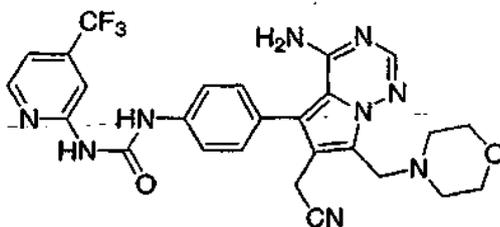
Ejemplo 61: N-4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 60 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo por [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo. **RMN de ¹H** (DM-SO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1 H), 10,23 (s a, 1 H), 8,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,49 (m, 4 H), 2,41 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 573,0; **TR de CL-EM** = 2,50.

Ejemplo 62: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea

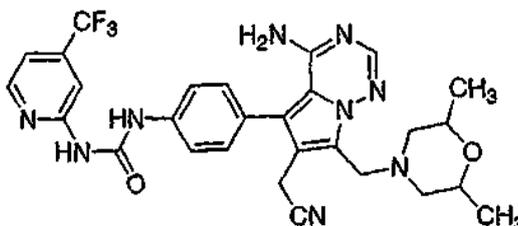
25 Una solución de formaldehído (20 μl, 0,271 mmol, 37 % en H₂O) y morfolina (24 μl, 0,271 mmol) en AcOH (0,5 ml) se añadió a una solución en agitación del Producto intermedio Y (100 mg, 0,23 mmol) en AcOH (1,5 ml) a 60 °C. La reacción se dejó en agitación hasta que todo el material de partida se había consumido tal como se muestra por HPLC. La mezcla de reacción se inactivó diluyendo con EtOAc y lavando 3 x con solución de carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un polvo de color marrón. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O) para producir 25,3 mg (0,5 mmol, 20,7 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,45 - 7,38 (m, 3 H), 5,105 (s, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,61 - 3,52 (m, 4 H), 2,55 - 2,44 (m, 4 H). **EM** [M+H]⁺ = 543; **TR de CL-EM** = 2,29 min.

Ejemplo 63: N-{4-[4-amino-6-(cianometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea



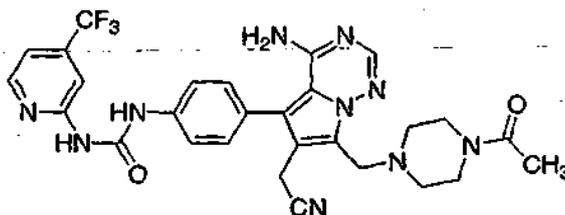
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AE. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,11 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 4 H), 2,50 - 2,43 (m, 4 H). EM [M+Na]⁺ = 574; TR de CL-EM = 2,46 min.

Ejemplo 64: N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea



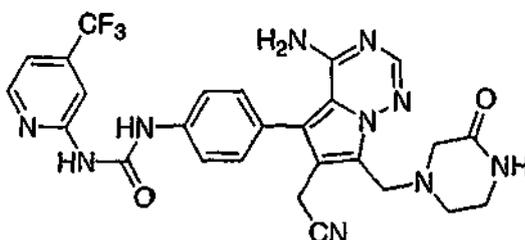
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AE y de morfolina por 2,6-dimetilmorfolina. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,02 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,50 - 7,40 (m, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,69 - 3,55 (m, 2 H), 2,74 (d, J = 10,5 Hz, 4 H), 1,06 (d, J = 5,7 Hz, 6 H). EM [M+H]⁺ = 580; TR de CL-EM = 2,58 min.

Ejemplo 65: N-{4-[7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-6-(cianometil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea



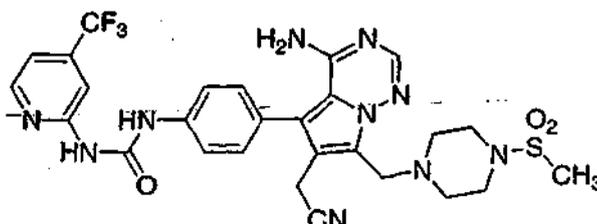
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AE y de morfolina por 1-acetilpiperazina. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,05 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,46 - 7,40 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,52 - 3,42 (m, 4 H), 2,52 - 2,45 (m, 2 H), 2,45 - 2,40 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H). EM [M+Na]⁺ = 616; TR de CL-EM = 2,37 min.

Ejemplo 66: N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



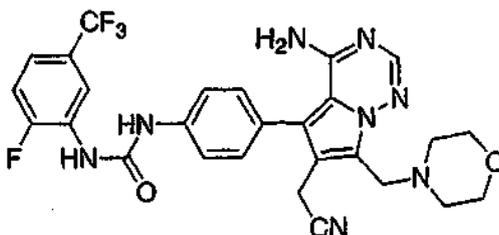
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AE y de morfolina por 2-oxopiperazina. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,06 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 8,61 - 8,58 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,81 - 7,73 (m, 2 H), 7,48 - 7,40 (m, 3 H), 4,73 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,20 - 3,12 (m, 2 H), 2,75 - 2,63 (m, 2 H). **EM** [M+Na]⁺ = 587; **TR de CL-EM** = 2,44 min.

Ejemplo 67: N-[4-(4-amino-6-(cianometil)-7-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



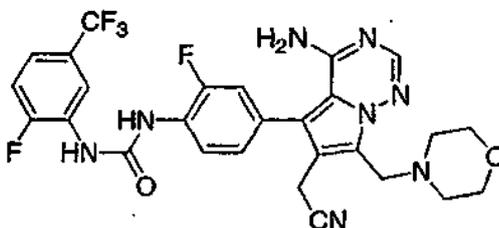
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AE y de morfolina por 1-metanosulfonylpiperazina. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,44 - 7,37 (m, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,20 - 3,11 (m, 4 H), 2,89 (s, 3 H), 2,61 - 2,55 (m, 4 H). **EM** [M+Na]⁺ = 651; **TR de CL-EM** = 2,92 min.

Ejemplo 68: N-[4-[4-amino-6-(cianometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 8,55 (d, J = 72 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,79 - 7,73 (m, 3 H), 7,55 - 7,37 (m, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,62 - 3,55 (m, 4 H), 2,50 - 2,41 (m, 4 H). **EM** [M+H]⁺ = 569; **TR de CL-EM** = 2,62 min.

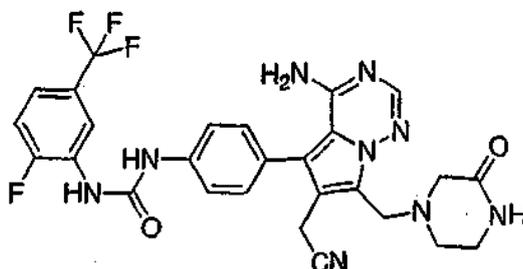
Ejemplo 69: N-[4-[4-amino-6-(cianometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AC. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 9,60 - 9,30 (s a, 2 H), 8,71 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 8,39 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,60 - 7,38 (m, 4 H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,75 - 3,45 (m, 4 H), 2,50 - 2,41 (m, 4 H). **EM** [M+H]⁺ = 587; **TR de CL-EM** = 2,76 min.

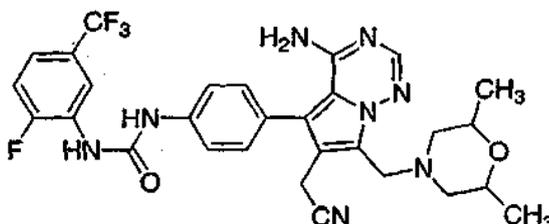
30

Ejemplo 70: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(cianometil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



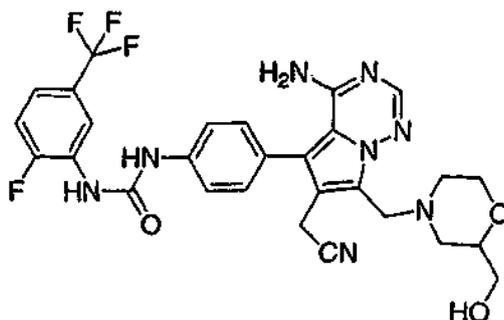
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por 2-oxopiperazina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,48 - 3,44 (m, 4 H), 3,15 - 3,09 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 582$; **TR de CL-EM** = 2,58.

10 **Ejemplo 71: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(cianometil)-7-[(2,6-dimetil-morfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por 2,6-dimetilmorfolina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,51 (d, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 2,94 (t, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597,2$; **TR de CL-EM** = 2,97.

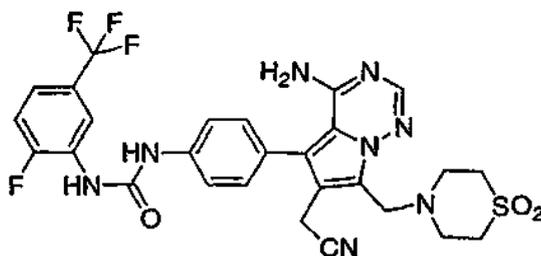
Ejemplo 72: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(cianometil)-7-[(2-(hidroximetil)morfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por morfolin-2-ilmetanol. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,16 (dd, $J = 12,8, 4,00$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,90 - 3,82 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 3,62 - 3,47 (m, 4 H), 3,26 - 3,18 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 599,1$; **TR de CL-EM** = 2,91.

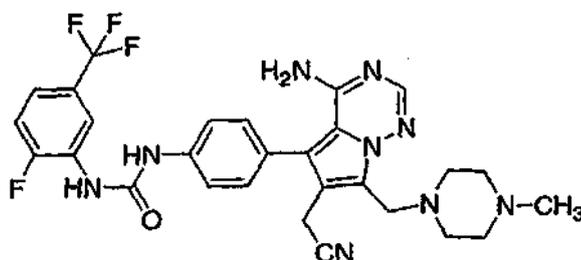
25

Ejemplo 73: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



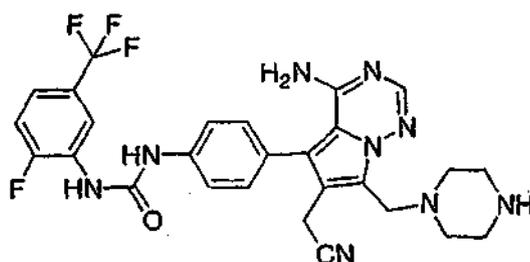
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por 1,1-dióxido de tiomorfolina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,20 - 3,15 (m, 4 H), 3,13 - 3,06 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 617,2$; **TR de CL-EM** = 3,12.

10 **Ejemplo 74: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por N-metil piperazina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,48 - 3,32 (m, 2 H), 3,30 - 3,16 (m, 4 H), 2,90 (s, 3 H), 2,88 - 2,80 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 582$; **TR de CL-EM** = 2,64.

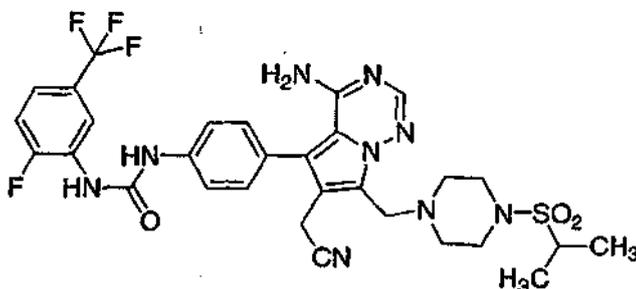
Ejemplo 75: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por piperazina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 4 H), 2,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568$; **TR de CL-EM** = 2,64.

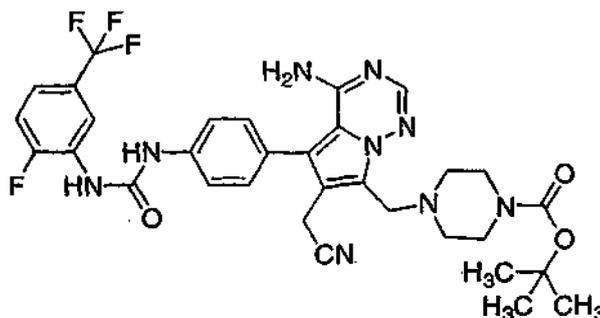
25

Ejemplo 76: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(4-isopropilsulfonylpiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



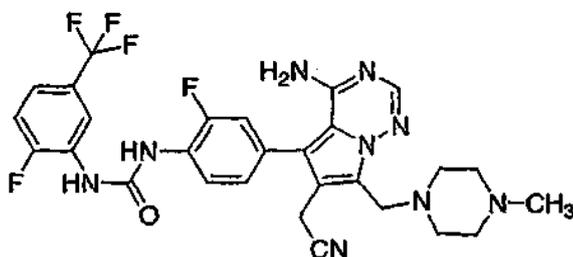
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por 1-(isopropilsulfonyl)piperazina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 4,09 - 3,90 (m, 3 H), 3,91 (s, 2 H), 3,79 - 3,62 (m, 4 H), 3,35 - 3,32 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 674$; **TR de CL-EM** = 2,98.

10 **Ejemplo 77: Preparación de 4-[(4-amino-6-(cianometil)-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazina-1-carboxilato de t-butilo**



15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AD y mediante la sustitución de morfolina por piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,66 - 3,63 (m, 4 H), 3,31 - 3,29 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668,1$; **TR de CL-EM** = 3,09.

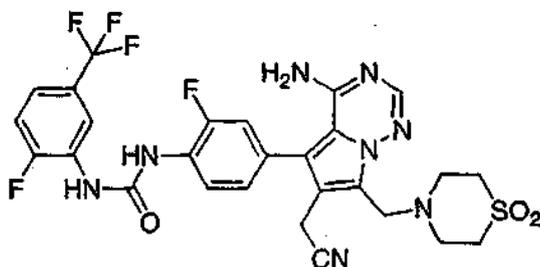
Ejemplo 78: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}2-fluoro-fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AC y mediante la sustitución de morfolina por N-metil piperazina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 4 H), 4,20 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,42 - 3,22 (m, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 2,88 - 2,75 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600,1$; **TR de CL-EM** = 2,93.

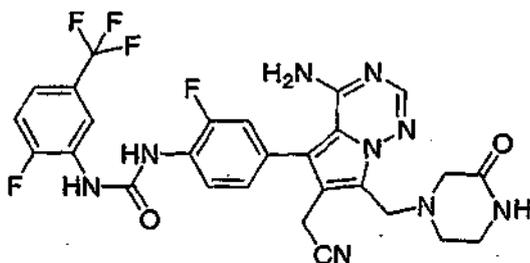
25

Ejemplo 79: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



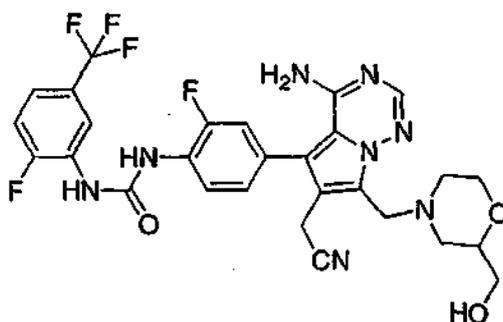
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AC y mediante la sustitución de morfolina por 1,1-dióxido de tiormorfolina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 8,41 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 4 H), 4,26 (s, 2 H), 3,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H), 3,20 - 3,15 (m, 4 H), 3,11 - 3,08 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 635,2$; **TR de CL-EM** = 3,19.

Ejemplo 80: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AC y mediante la sustitución de morfolina por 2-oxopiperazina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 9,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 9,09 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 8,43 - 8,37 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,37 - 7,25 (m, 4 H), 4,45 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600$; **TR de CL-EM** = 3,01.

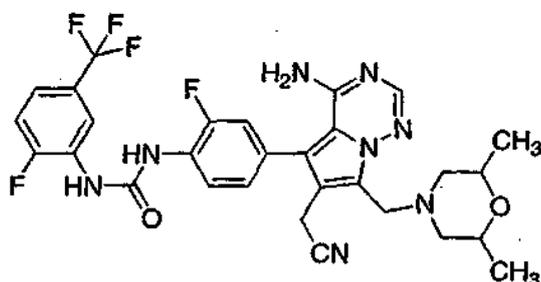
Ejemplo 81: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AC y mediante la sustitución de morfolina por morfolin-2-ilmetanol. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 4 H), 4,15 (dd, $J = 1,3, 2,4$ Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,92 - 3,84 (m, 2 H), 3,64 (t, $J = 3,2$ Hz, 2 H), 3,60 - 3,50 (m, 2 H), 3,38 - 3,19 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 617$; **TR de CL-EM** = 2,96.

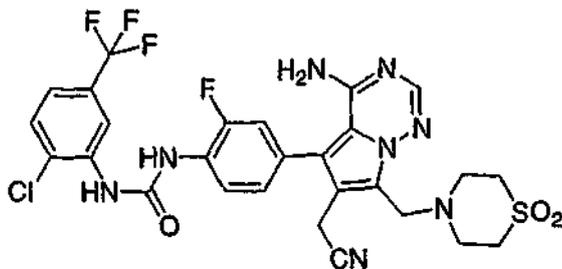
25

Ejemplo 82: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



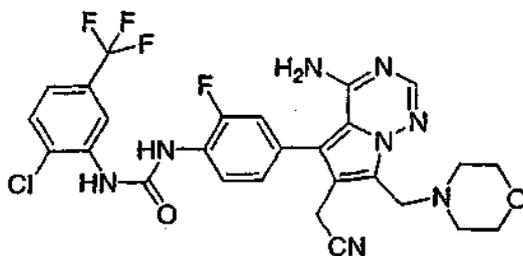
5 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AC y mediante la sustitución de morfolina por 2,6-dimetilmorfolina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 4 H), 4,85 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,91 - 3,88 (m, 2 H), 3,52 (d, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 2,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615,1$; **TR de CL-EM** = 3,08.

10 **Ejemplo 83: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

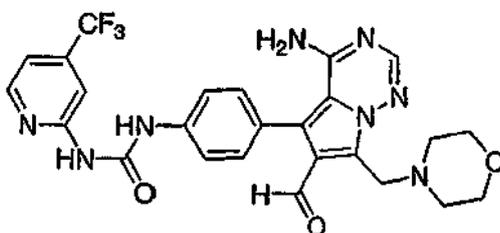


15 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AS y mediante la sustitución de morfolina por 1,1-dióxido de tiomorfolina. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 9,53 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,43 - 8,38 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,24 (m, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 3,87 (m, 4 H), 3,96 (d, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 3,20 - 3,17 (m, 4 H), 3,12 - 3,09 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 650,9$; **TR de CL-EM** = 3,04.

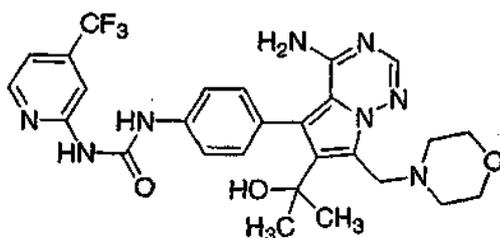
Ejemplo 84: Preparación de N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(morfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea



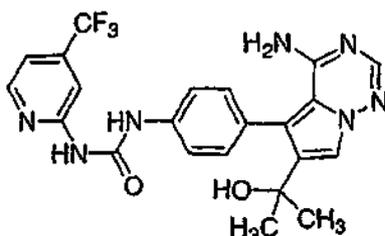
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AS. **RMN de ^1H** (CD_3OD) δ 9,52 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,42 - 8,38 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,24 (m, 3 H), 4,90 (s, 2 H), 4,02 - 3,85 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 3,48 - 3,44 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 602,8$; **TR de CL-EM** = 2,68.

Ejemplo 85: Preparación de N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluoro-metil)piridin-2-il]urea

5 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (703,6 mg, 1,66 mmol) a una solución con agitación del Ejemplo 62 (600 mg, 1,11 mmol) disuelto en DMSO (3 ml). Después de 1 hora, HPLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) se lavó con solución de tiosulfato de sodio ac. (2 M) (2 x), y solución de NaHCO₃ saturado (2 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un polvo de color marrón que se trituró con 10 % de Et₂O / Hexanos para dar 450 mg (0,83 mmol, 75,3 %) del compuesto del título. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 3,57 - 3,54 (m, 4 H), 2,55 - 2,51 **EM** [M+H]⁺ = 541; **TR de CL-EM** = 2,50 min.

Ejemplo 86: N-{4-[4-amino-6-isobutiril-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea

15 **Etapa 1: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea**



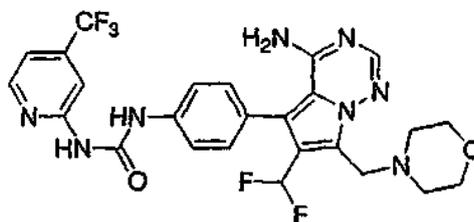
20 Bromuro de metil magnesio (2,75 ml, 8,24 mmol, 3,0 M en Et₂O) se añadió gota a gota a una solución en agitación del Producto intermedio W (200 mg, 0,412 mmol) en THF (5 ml) a ta. La solución se calentó a 60 °C durante 2 h, después de lo cual CCF indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con EtOAc y se lavó con solución de NH₄Cl saturado (3 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un sólido que se trituró con Et₂O para dar un polvo de color blanco apagado que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

25 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea. El producto en bruto se purificó por recristalización en acetonitrilo. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,34 - 7,31 (m, 3 H), 6,82 (s, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,65 - 3,58 (m, 4 H), 2,60 - 2,41 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H). **EM** [M+H]⁺ = 571; **TR de CL-EM** = 2,49 min.

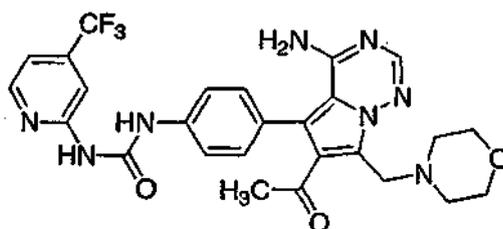
30

Ejemplo 87: N-{4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea

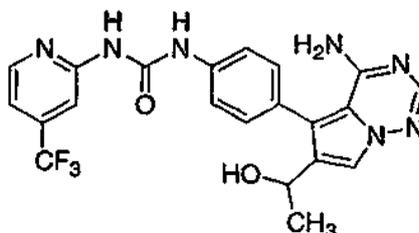


5 Deoxo-Fluor™ (0,38 ml, 0,740 mmol) se añadió a una solución con agitación del Ejemplo 85 (N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]-fenil}-N'-[4-(trifluoro-metil)piridin-2-il]urea) (200 mg, 0,37 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que no quedó material de partida por HPLC (5 minutos). La reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ (3 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un polvo de color marrón que se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O) para producir 21,1 mg (0,04 mmol, 10,1 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,1 - 9,8 (s, 2H, a), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,46 - 7,40 (m, 3 H), 7,18 (t, J = 54 Hz, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,60 - 3,57 (m, 4 H), 2,49 - 2,46 (m, 4 H), **EM** [M+H]⁺ = 563; **TR de CL-EM** = 2,94 min.

Ejemplo 88: N-{4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea

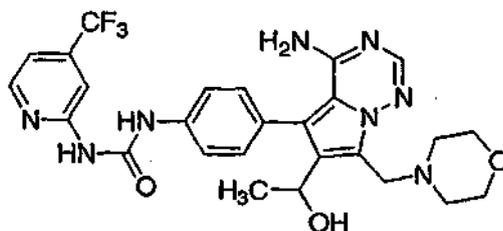


15 **Etapa 1:** Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



20 Una solución del Producto intermedio AF (60 mg, 0,136 mmol) en 5 ml de THF se trató con bromuro de metil magnesio (0,68 ml, 2,1 mmol, 3 M en Et₂O) gota a gota a lo largo de 2 min. La reacción se dejó en agitación durante 15 min, a continuación se interrumpió con MeOH, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl ac. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar 50,1 mg del compuesto del título (82 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO) δ 10,05 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4,96 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4,63 (dc, J = 5, 6 Hz, 1 H), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 458,0; **TR de CL-EM** = 2,41.

25 **Etapa 2:** Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea



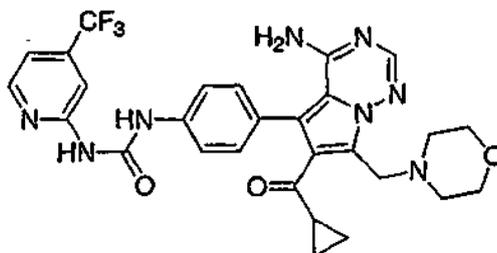
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto anterior mediante la sustitución del Producto intermedio Y por N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[4-

(trifluorometil)piridin-2-il]urea. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6). δ 9,97 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,45 - 7,41 (m, 3 H), 5,03 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,74 - 4,68 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 557$; **TR de CL-EM** = 2,70 min.

5 **Etapa 3: Preparación del compuesto del título**

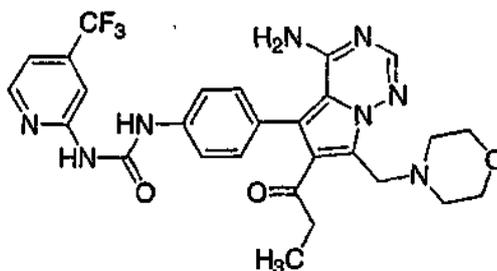
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (342,9 mg, 0,809 mmol) a una solución en agitación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea (300 mg, 0,54 mmol) en DMSO (3 ml). La reacción se dejó en agitación hasta que se había completado en HPLC. Se añadió una solución de NaHCO_3 ac. saturado (0,25 volúmenes) hasta que hubo precipitado mucho sólido. A continuación se añadieron 2 volúmenes de EtOAc y 0,5 volúmenes de H_2O . Esto se dejó en agitación durante una noche y el siguiente día el líquido en exceso se retiró a través de pipeta. La adición cuidadosa de 5 - 10 ml de Et_2O y 2 ml de CH_2Cl_2 proporcionó una suspensión de color blanco apagado. Esto se filtró para dar el compuesto del título (100 mg, 0,18 mmol, 31 % de rendimiento, 2 etapas) como polvo de color blanco puro. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6). δ 10,20 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,52 - 7,48 (m, 3 H), 4,19 (s, 2 H), 3,63 - 3,60 (m, 4 H), 2,56 - 2,53 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555$; **TR de CL-EM** = 2,51 min.

Ejemplo 89: N-{4-[4-amino-6-(ciclopropilcarbonil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



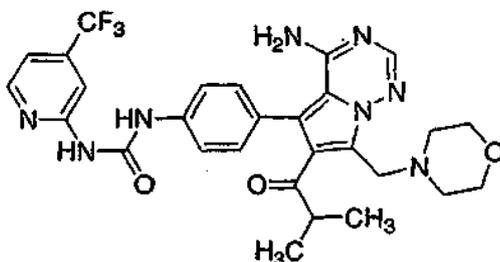
Bromuro de ciclopropil magnesio (7,40 ml, 3,70 mmol, 0,5 M en éter dietílico) se añadió gota a gota a una solución con agitación del Ejemplo 85 (200 mg, 0,37 mmol) en THF (10 ml). Esto se dejó en agitación hasta que la reacción se había completado en HPLC (1 hora). Se añadieron cantidades adicionales del reactivo de Grignard según fue necesario. La reacción se interrumpió con metanol y se trató mediante la adición de 1 volumen de solución de NH_4Cl saturado y 5 volúmenes de EtOAc. La capa orgánica se lavó 2 x con NH_4Cl y 1 x con solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto intermedio en bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (174,7 mg, 0,412 mmol). La reacción se dejó en agitación hasta que la reacción se había completado en HPLC (2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó 2 x tanto con NaHCO_3 saturado como con solución de tiosulfato de sodio 2 M. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido bruto que se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H_2O) para dar 26,3 mg del compuesto anterior (0,04 mmol, 12,3 % de rendimiento). **RMN de ^1H** (DMSO- d_6). δ 9,98 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 - 7,41 (m, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 4 H), 2,46 - 2,43 (m, 4 H), 2,07 - 1,97 (m, 1 H), 0,95 - 0,91 (m, 2 H), 0,74 - 0,69 (m, 2 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581$; **TR de CL-EM** = 2,68 min.

Ejemplo 90: N-{4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-propionilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



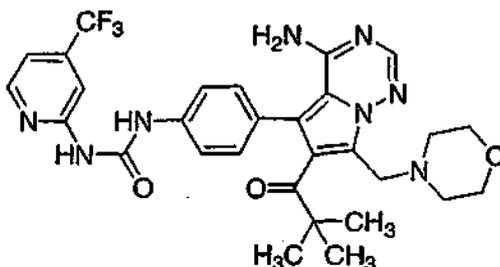
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 89 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de bromuro de ciclopropil magnesio por bromuro de etil magnesio (3,0 M en éter dietílico). El producto en bruto se purificó mediante la recristalización de este en acetonitrilo. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6). δ 10,00 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,43 - 7,40 (m, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 4 H), 2,53 - 2,41 (m, 6 H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569$; **TR de CL-EM** = 2,56 min.

Ejemplo 91: N-{4-[4-amino-6-isobutiril-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea



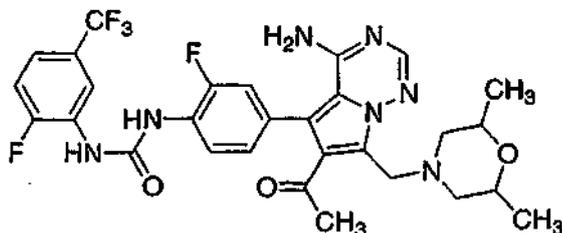
5 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 89 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de bromuro de ciclopropil magnesio por bromuro de isopropil magnesio (2,0 M en éter dietílico). El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,10 - 9,80 (s, 2H, a), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,42 - 7,39 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 3,58 - 3,49 (m, 4 H), 2,72 - 2,61 (m, 1 H), 2,49 - 2,35 (m, 4 H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 6 H). **EM** [M+H]⁺ = 583; **TR de CL-EM** = 2,75 min.

10 **Ejemplo 92:** N-{4-[4-amino-6-(2,2-dimetilpropanoil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea

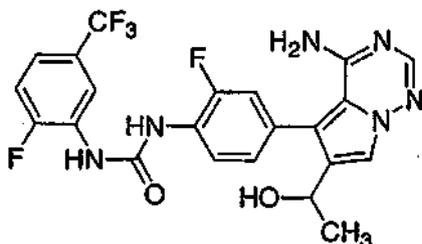


15 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 89 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de bromuro de ciclopropil magnesio por cloruro de terc-butil magnesio (2,0 M en éter dietílico). El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,00 - 9,78 (s, 2H, a), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,4, 2 H), 7,56 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,59 - 3,51 (m, 4 H), 2,49 - 2,38 (m, 4 H), 0,87 (s, 9 H). **EM** [M+H]⁺ = 597; **TR de CL-EM** = 2,83 min.

20 **Ejemplo 93:** N-(4-{6-acetil-4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

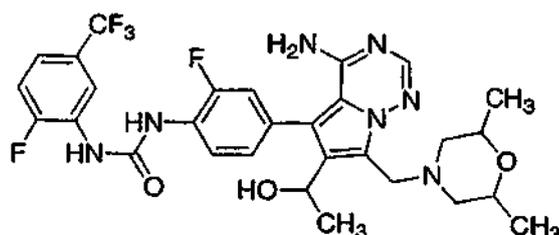


Etapas 1: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



- 5 Producto intermedio N (100 mg, 0,20 mmol) en THF (5 ml) se añadió a una solución en agitación de bromuro de metil magnesio (0,80 ml, 2,38 mmol, 3,0 M en Et₂O) en THF (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y en agitación hasta que se completó tal como se vio por CCF (1 h). La reacción se interrumpió con metanol (1 ml) y se diluyó con 5 volúmenes de EtOAc, una cantidad igual de solución de NH₄Cl ac. saturado, y 1 volumen de H₂O. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido de color blanco apagado (80 mg, 0,17 mmol, 81 % de rendimiento).

Etapa 2: Preparación de N-{4-[4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-6-(1-hidroxietyl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



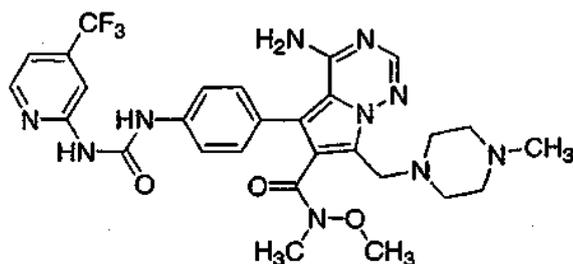
- 10 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto anterior mediante la sustitución del Producto intermedio Y por N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietyl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea y de morfolina por 2,6-dimetilmorfolina. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. EM [M+H]⁺ = 620; TR de CL-EM = 2,72 min.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

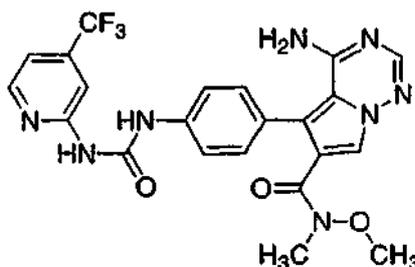
- 15 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 88, la etapa 3 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietyl)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]urea por N-{4-[4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-6-(1-hidroxietyl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea. RMN de ¹H (DMSO-d₆). δ 9,51 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,36 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 - 7,53 (m, 1 H), 7,50 - 7,39 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 2,70 (d, J = 1 0,2, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,83 (t, J = 10,5 Hz, 2 H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 1,01 (d, J = 11,4 Hz, 6 H). EM [M+H]⁺ = 618; TR de CL-EM = 2,76 min.

Ejemplo 94:

4-amino-N-metoxi-N-metil-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-[4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



- 25 **Etapa 1:** Preparación de 4-amino-N-metoxi-N-metil-5-[4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida



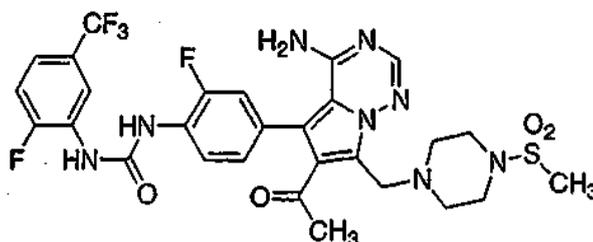
- 30 Producto intermedio X (1235 mg, 2,70 mmol), trietilamina (1,04 ml, 7,53 mmol) y hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 1220 mg, 2,76 mmol) se combinó junto con DMF (20 ml). La mezcla se dejó en agitación hasta que se había completado en HPLC (1 hora). La mezcla de reacción se diluyó con 5 volúmenes de EtOAc y se lavó con tampón de pH 7 y salmuera, y una abundante cantidad de H₂O. La capa orgánica se secó

(Na₂SO₄) y se concentró para dar un polvo de color blanco apagado (953 mg, 77 % de rendimiento).

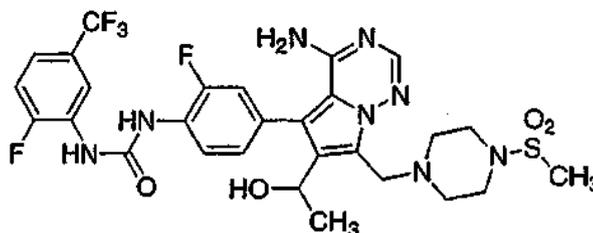
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

Una solución de formaldehído (0,22 ml, 3,0 mmol, 37 % en H₂O) y 1-metilpiperazina (0,33 ml, 3,0 mmol) en AcOH (0,5 ml) se añadió a una solución en agitación de 4-amino-N-metoxi-N-metil-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) en AcOH (1,5 ml) a 80 °C. La reacción se dejó en agitación durante una noche hasta que todo el material de partida se había consumido tal como se muestra por HPLC (15 h). La mezcla de reacción se trató diluyendo con EtOAc y lavando 1 x con solución de carbonato de sodio saturado, 1 x con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y 1 x con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un polvo de color marrón. El producto en bruto se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O) para producir 100 mg (0,16 mmol, 54,5 %) del compuesto del título. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,02 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,42 - 7,37 (m, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 2,51 - 2,38 (m, 4 H), 2,35 - 2,20 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H). **EM** [M+H]⁺ = 613; **TR de CL-EM** = 2,37 min.

Ejemplo 95: N-[4-(6-acetil-4-amino-7-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



Etapa 1: Preparación de N-[4-(4-amino-6-(1-hidroxi-etil)-7-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el producto de la etapa 1 en el Ejemplo 93 (N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxi-etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea) y de 2,6-dimetil-morfolina por 1-metanosulfonilpiperazina. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. **EM** [M+H]⁺ = 669; **TR de CL-EM** = 2,68 min.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 88, la etapa 3 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxi-etil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]urea por N-[4-(4-amino-6-(1-hidroxi-etil)-7-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluoro-fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 8,70 (dd, J = 1,8, 7,5 Hz, 1 H), 8,36 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,57 - 7,53 (m, 1 H), 7,47 - 7,39 (m, 2 H), 7,24 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 3,13 - 3,05 (m, 4 H), 2,88 (s, 3 H), 2,62 - 2,55 (m, 4 H). **EM** [M+H]⁺ = 667; **TR de CL-EM** = 2,79 min.

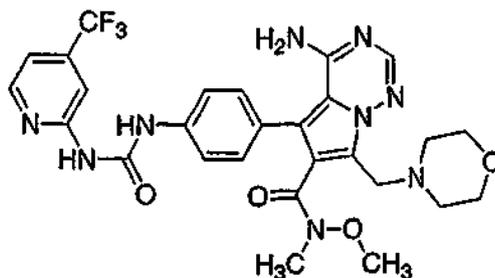
Ejemplo 96: N-(4-{6-acetil-4-amino-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Bromuro de metil magnesio (0,54 ml, 1,63 mmol, en 3,0 M en éter dietílico) se añadió gota a gota a una solución con agitación del Ejemplo 94 (100,0 mg, 0,163 mmol) en THF (2 ml) a ta. La reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación durante una noche (15 h) o hasta que todo el material de partida se había consumido tal como se vio por HPLC. Después de enfriar a ta, la reacción se interrumpió con metanol y se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó 3 x con solución de NH₄Cl saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC (10 - 70 % de ACN / H₂O) para dar 37,9 mg (0,07 mmol, 40,9 %) del compuesto del título. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 10,88 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,40 - 7,35 (m, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 3,08 - 3,04 (m, 4 H), 2,73 - 2,65 (m, 7 H), 2,06 (s, 3 H). **EM** [M+H]⁺ = 568; **TR de CL-EM** = 2,31 min.

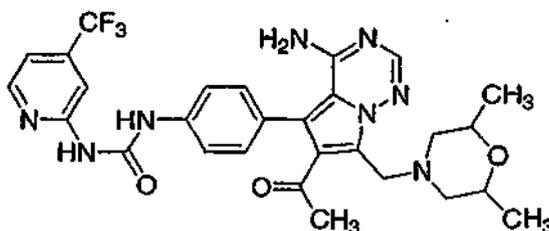
Ejemplo 97:

4-amino-N-metoxi-N-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

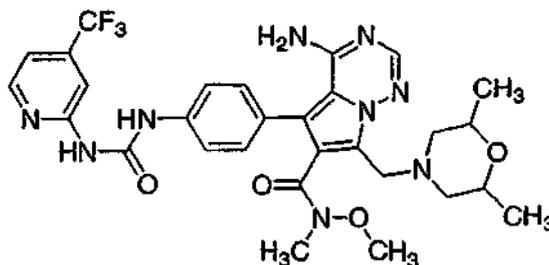


El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 94 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de 1-metilpiperazina por morfolina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,60 - 7,45 (m, 1 H), 7,43 - 7,36 (m, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 3,61 - 3,50 (m, 7 H), 3,49 - 3,40 (s, 3 H), 2,50 - 2,38 (m, 4 H). **EM** [M+H]⁺ = 600; **TR de CL-EM** = 2,47 min.

Ejemplo 98: N-(4-{6-acetil-4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Etapas 1: Preparación de 4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-N-metoxi-N-metil-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida

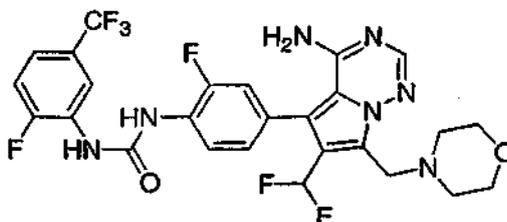


El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 94 se usó para preparar el compuesto anterior mediante la sustitución de 1-metilpiperazina por 2, 6-dimetilmorfolina. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. **EM** $[M+H]^+$ = 628; **TR de CL-EM** = 2,73 min.

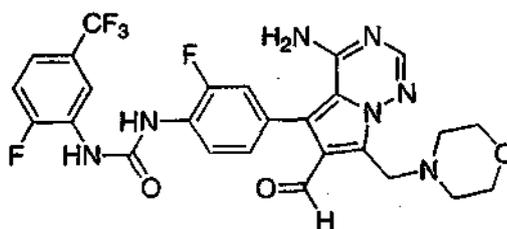
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

- 5 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 96 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 94 por 4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-N-metoxi-N-metil-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil-amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida. **RMN de ¹H** (Acetona-*d*₆). δ 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 10,8 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 2,61 (d, J = 9,9 Hz, 2 H), 1,71 (t, J = 10,5 Hz, 2 H), 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 6 H). **EM** $[M+H]^+$ = 583; **TR de CL-EM** = 2,65 min.

Ejemplo 99: N-{4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



- 15 **Etapa 1: Preparación de N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

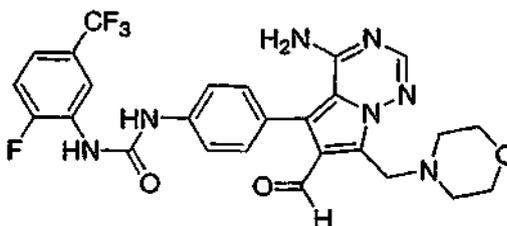


- 20 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 94, la etapa 2 se usó para preparar el compuesto anterior mediante la sustitución de 1-metilpiperazina por morfolina y el producto de la Etapa 1, Ejemplo 94 (4-amino-N-metoxi-N-metil-5-{4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil-amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida) por el Producto intermedio N. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. **EM** $[M+H]^+$ = 576; **TR de CL-EM** = 2,82 min.

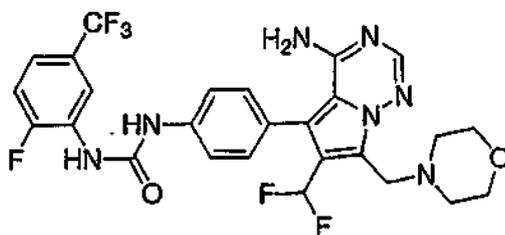
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

- 25 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 87 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 85 por N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆). δ 8,70 (dd, J = 2,1, 7,2 Hz, 1 H), 8,32 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,56 - 7,46 (m, 1 H), 7,50 - 7,32 (m, 2 H), 7,30 - 7,21 (m, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 3,60 - 3,56 (m, 4 H), 2,50 - 2,45 (m, 4 H). **EM** $[M+H]^+$ = 598; **TR de CL-EM** = 3,07 min.

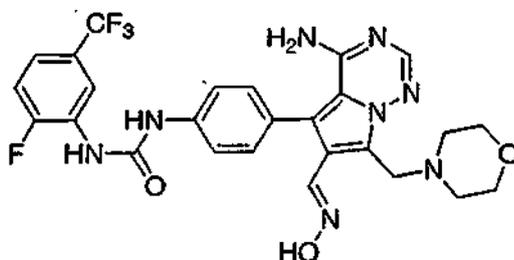
Ejemplo 100: N-4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



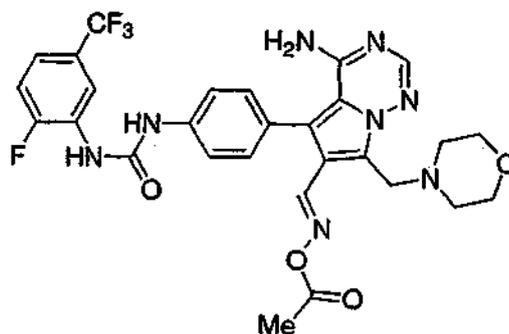
- 30 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 85 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 62 por el Ejemplo 34. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,52 (m, 4 H), 2,48 (m, 4 H); **EM** $[M+H]^+$ = 558,0; **TR de CL-EM** = 2,68.

Ejemplo 101: N-{4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 87 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 85 por el Ejemplo 100. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 8,67 (dd, $J = 2,1, 7,5$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,57 - 7,51 (m, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 3 H), 7,18 (t, $J = 54$ Hz, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,61 - 3,56 (m, 4 H), 2,50 - 2,45 (m, 4 H). **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580$; **TR de CL-EM** = 2,69 min.

Ejemplo 102: N-4-[4-amino-6-[(E)-(hidroxiimino)metil]-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

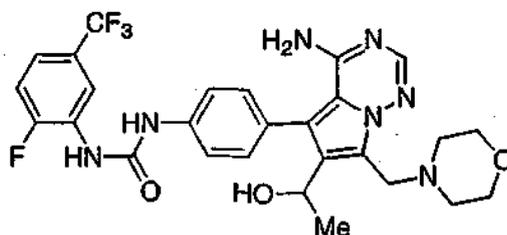
A una solución de piridina (10 ml) se añadió el producto del Ejemplo 100 (2,40 g, 4,31 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (0,33 g, 4,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se añadió anhídrido acético (0,89 ml, 9,47 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de la refrigeración a ta, la solución se concentró al vacío y posteriormente se purificó por MPLC (Isco) 100 % de CH_2Cl_2 variando a 9:1 en v/v de CH_2Cl_2 - MeOH. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron produciendo 200 mg (0,349 mmol, rendimiento 8 %) de un sólido de color blanco. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,99 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 8,64 (dd, $J = 7,6, 2,1$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 7,51 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,52 (m, 4 H), 2,48 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 572,9$; **TR de CL-EM** = 2,66.

Ejemplo 103: N-4-[6-(E)-[(acetiloxi)imino]metil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

A una solución de piridina (10 ml) se añadió Ejemplo 100 (2,40 g, 4,31 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (0,33 g, 4,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se añadió anhídrido acético (0,89 ml, 9,47 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de la refrigeración a ta, la solución se concentró al vacío y posteriormente se purificó por MPLC (Isco) 100 % de CH_2Cl_2 variando a 9:1 en v/v de CH_2Cl_2 - MeOH. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron produciendo 700 mg (1,14 mmol, rendimiento 27 %) de un sólido de color blanco. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1 H), 9,00 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 8,64 (dd, $J = 7,4, 2,6$ Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,51 (m, 4 H), 2,53 (m, 4 H), 2,07 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615,1$; **TR de CL-EM** = 2,80.

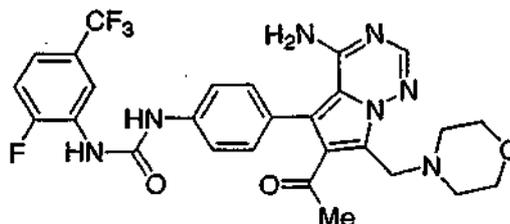
30

Ejemplo 104: N-4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



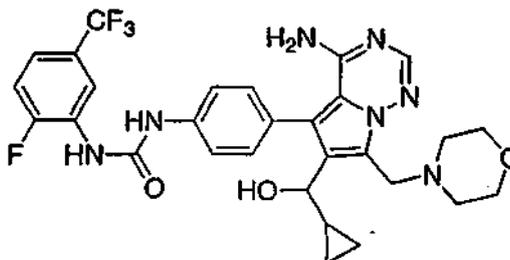
5 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 89 (solo adición de Grignard - no oxidación) se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de bromuro de ciclopropil magnesio por bromuro de metil magnesio (3,0 M en éter dietílico) y mediante la sustitución del Ejemplo 85 por el Ejemplo 100. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 5,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,13 (d, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 3,94 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 2,44 (m, 4 H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 574,1; **TR de CL-EM** = 2,91.

10 **Ejemplo 105:** N-4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



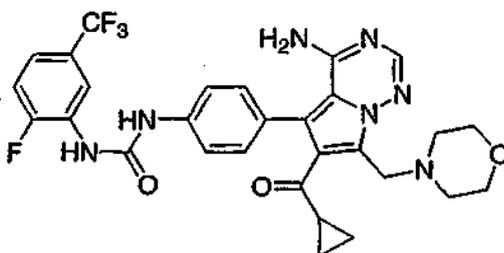
15 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 85 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 62 por el Ejemplo 105. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1 H), 8,99 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 8,63 (dd, *J* = 7,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 2,43 (m, 4 H), 2,08 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 572,0; **TR de CL-EM** = 2,70.

Ejemplo 106: N-4-[4-amino-6-[ciclopropil(hidroxi)metil]-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

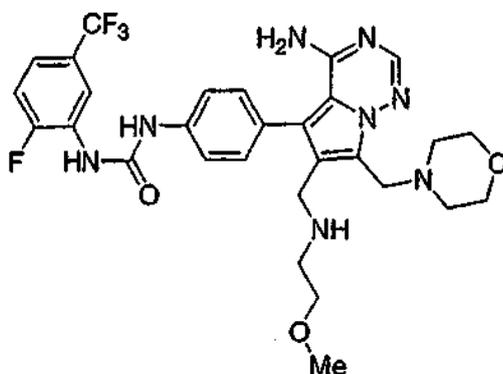


20 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 89 (solo adición de Grignard - no oxidación) se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 85 por el Ejemplo 100. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1 H), 9,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 5,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,11 (d, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 3,98 (d, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 3,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 2,40 (m, 4 H), 0,86 (m, 1 H), 0,43 (m, 1 H), 0,23 (m, 2 H), -0,09 (m, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 600,1; **TR de CL-EM** = 2,95.

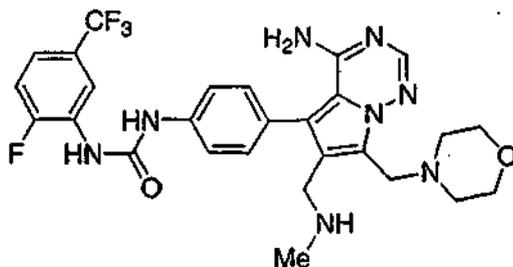
25

Ejemplo 107: N-4-[4-amino-6-(ciclopropilcarbonyl)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 85 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Ejemplo 62 por el Ejemplo 106. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,63 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,49 (m, 4 H), 2,41 (m, 4 H), 1,96 (m, 1 H), 0,89 (m, 2 H), 0,68 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 598,1; **TR de CL-EM** = 3,07.

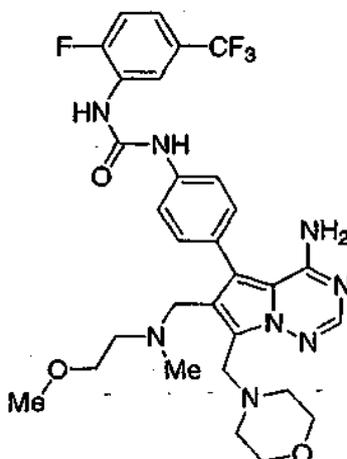
Ejemplo 108: N-4-[4-amino-6-[(2-metoxietil)amino]metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

10 A una solución del Ejemplo 100 (N-4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (50,0 mg, 0,090 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió AcOH (51 μl, 0,90 mmol) y 2-metoxietanamina (39 μl, 0,45 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h después de lo cual se añadió cianoborohidruro de sodio (28 mg, 0,45 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 17 h adicionales. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (10 - 90 ACN / H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones resultantes se combinaron y se diluyeron con EtOAc y se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado y agua. El compuesto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 31 mg (0,050 mmol, rendimiento 56 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1 H), 8,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 3,71 (s a, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,37 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,69 (m, 2 H), 2,43 (m, 4 H); **EM** [M+H]⁺ = 617,1; **TR de CL-EM** = 2,81.

Ejemplo 109: N-4-[4-amino-6-[(metilamino)metil]-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

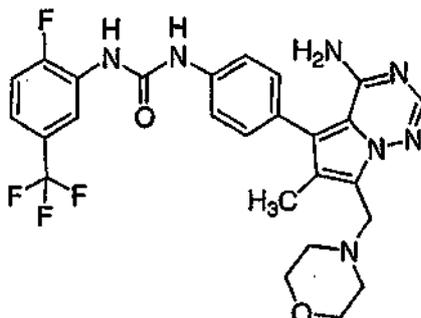
25 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 108 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por metilamina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1 H), 9,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 2,47 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 573,0; **TR de CL-EM** = 2,31.

Ejemplo 110: N-4-[4-amino-6-[(2-metoxietil)(metil)-amino]metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

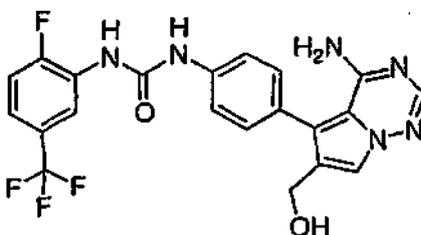


El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 108 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución de morfolina por 2-metoxi-N-metiletanamina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,34 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 7,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 3,43 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,43 (m, 4 H), 2,39 (m, 2 H), 1,99 (s, 1 H); **EM** [M+H]⁺ = 631,2; **TR de CL-EM** = 2,79.

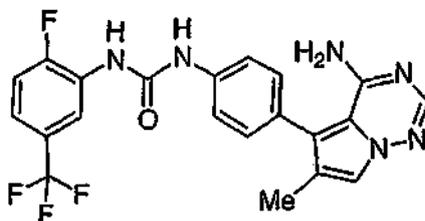
Ejemplo 111: Preparación de N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



Etapa 1: Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



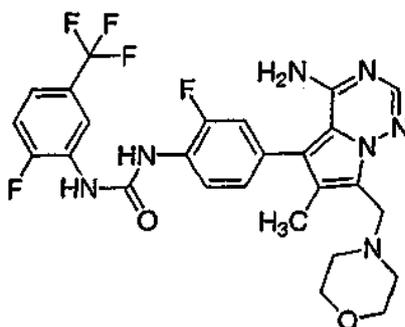
Una suspensión del Producto intermedio J (925 mg, 1,84 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con DIBAL 1,0 M en THF (18,4 ml, 18,4 mmol). La reacción se dejó calentar a ta durante 30 min, a continuación se interrumpió con 1 ml de MeOH y se diluyó con 1 l de EtOAc. Esta solución se agitó vigorosamente con 1 l de sal de Rochelle acuosa durante 18 horas. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se filtró a través de un lecho de sílice. La concentración del disolvente y tritución con éter:hexanos (2:1) proporcionó el compuesto del título como un polvo de color amarillento (697 mg, 82 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,38 a 7,35 (m, 1 H), 4,95 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 461; **TR de CL-EM** = 2,87 min.

Etapa 2: Preparación de N-[4-(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Una suspensión de N-[4-(4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (423 mg, 0,930 mmol) en THF 5 (ml) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (148 ul, 2,05 mmol) a ta. Después de 10 min la reacción apareció completa por RP-HPLC. Después de 30 min la reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano y se sonicó brevemente, a continuación se concentró de nuevo al vacío (2 x). El sólido resultante (412 mg, 0,86 mmol) se suspendió en THF (20 ml) y se enfrió a -45 °C. Esta suspensión se trató con L-Selectride 1,0 M en THF (8,6 ml, 8,6 mmol). Después de 15 min la reacción se había completado en HPLC. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se interrumpió con MeOH (1 ml), a continuación se trató con hidróxido de sodio 1 M (2 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % (2 ml). Después de 15 min de agitación, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La concentración de la capa orgánica y trituración con éter:hexanos dio el compuesto del título como un polvo de color blanco (323 mg, 0,73 mmol, 84 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (*CD₃OD-d₆*) δ 8,61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,48 a 7,50 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,31 a 7,36 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 445,1; **TR de CL-EM** = 2,80.

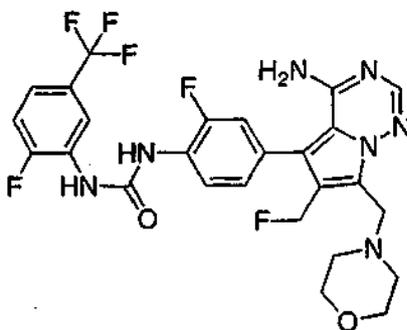
Etapa 3: Preparación del Compuesto del título

Una mezcla de morfolina (35 mg, 41 mmol) y 100 ul de ácido acético se sonicó hasta que fue homogénea, a continuación se trató con formaldehído acuoso al 37 % (30 ul, 33 mg, 41 mmol) y la mezcla se añadió a una solución de N-[4-(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea (150 mg, 34 mmol) en 1 ml de ácido acético. Esta mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol con 5 gotas de ácido trifluoroacético y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32,3 mg, 17,1 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,34 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,47 a 7,53 (m, 1 H), 7,33 a 7,41 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,48 a 3,55 (m, 4 H), 2,34 a 2,44 (m, 4 H); **EM** [M+H]⁺ = 544,1; **TR de CL-EM** = 2,70.

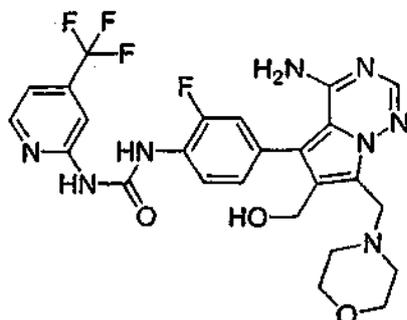
Ejemplo 112: N-[4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 111 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio L en lugar del Producto intermedio J. Se aislaron 700 mg (72 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (dd, J = 2,1, 7,2 Hz, 1 H), 8,28 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,53 - 7,47 (m, 1 H), 7,41 - 7,37 (m, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,8, 14,1 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,54 - 3,50 (m, 4 H), 2,43 - 2,39 (m, 4 H), 1,97 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 562,2; **TR de CL-EM** = 2,68.

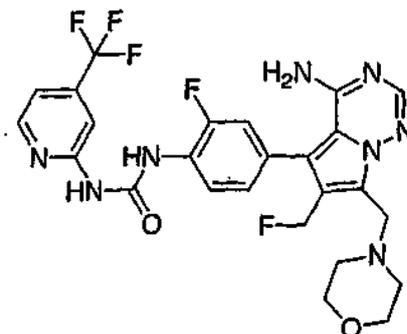
35

Ejemplo 113: N-{4-[4-amino-6-(fluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 87, usando N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea (que puede prepararse usando el procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 34 mediante la sustitución del Producto intermedio K por el Producto intermedio M) en lugar del Ejemplo 85 (N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea), se aislaron 45 mg (23 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 8,65 (dd, *J* = 2,4, 6,9 Hz, 1 H), 8,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,53 - 7,47 (m, 1 H), 7,41 - 7,37 (m, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 1,8, 12,3 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1 H), 5,35 (d, *J* = 49,8 Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,54 - 3,50 (m, 4 H), 2,43 - 2,39 (m, 4 H); **EM** [M+H]⁺ = 579,7; **TR de CL-EM** = 2,63.

Ejemplo 114: N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

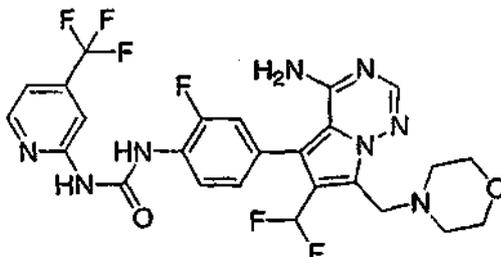
15 El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 62, usando el Producto intermedio AJ en lugar del Producto intermedio Y, se aislaron 200 mg (82 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,14 - 10,08 (m, 2 H), 8,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,30 (c, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 2 H), 7,28 - 7,19 (m, 1 H), 5,06 - 5,04 (m, 1 H), 4,41 - 4,38 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 4 H), 2,45 - 2,42 (m, 4 H); **EM** [M+H]⁺ = 560,9; **TR de CL-EM** = 2,45.

Ejemplo 115: N-{4-[4-amino-6-(fluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

25 El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 87, usando N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]urea (que puede prepararse usando el procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AJ) en lugar del

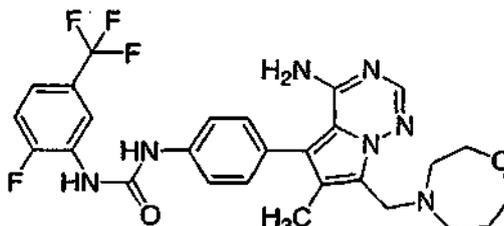
Ejemplo 85 (N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea), se aislaron 45 mg (23 %) del producto deseado. **RMN de ^1H (DMSO- d_6)** δ 10,16 - 10,10 (m, 2 H), 8,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 8,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,39 - 7,19 (m, 3 H), 5,35 (d, $J = 49,8$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,53 - 3,52 (m, 4 H), 2,48 - 2,43 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,7$; **TR de CL-EM** = 2,50.

5 **Ejemplo 116: N-{4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea**

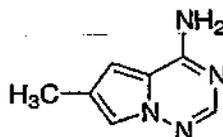


10 El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 87, usando el Producto intermedio AK Etapa 1 (N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) en lugar del Ejemplo 85 (N-{4-[4-amino-6-formil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea), se aislaron 18 mg (17 %) del producto deseado. **RMN de ^1H (DMSO- d_6)** δ 10,16 - 10,12 (m, 2 H), 9,93 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,01 (s, 2 H), 7,47 - 7,37 (m, 2 H), 7,27 - 7,23 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,52 - 3,48 (m, 4 H), 2,46 - 2,40 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581,0$; **TR de CL-EM** = 2,60.

15 **Ejemplo 117: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**

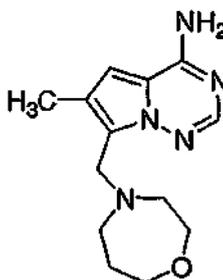


Etapa 1: Preparación de 6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



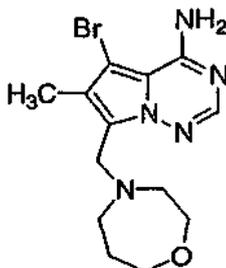
20 A una solución desgasificada de 6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (Producto intermedio AAE) (316 mg, 1,48 mmol) y dicloruro de Bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (30 mg, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió dimetil cinc (2,97 ml, 5,93 mmol, 2,0 M en tolueno). La mezcla se dejó en agitación a 90 °C durante 17 h y a continuación se enfrió a 0 °C. La reacción se interrumpió con MeOH (1,0 ml) y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y tampón de fosfato de potasio dibásico de pH 10 (100 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a sequedad. La trituración con Et_2O dio 175 mg (79 %) del producto deseado. **RMN de ^1H (DMSO- d_6)** δ 7,69 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,18 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 148,9$; **TR de CL-EM** = 1,16.

Etapa 2: Preparación de 6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una solución de formaldehído (0,61 ml, 8,10 mmol, 37 % en H₂O) y clorhidrato de homomorfolina (1,11 g, 8,10 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió a una solución en agitación de 6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,00 g, 6,75 mmol) en AcOH (5 ml) a 60 °C. La reacción se dejó en agitación hasta que todo el material de partida se había consumido tal como se muestra por HPLC (1 h). La mezcla de reacción se trató diluyendo con EtOAc y lavando 3 x con solución de carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con Et₂O para obtener 1,37 g (78 %) de un polvo de color marrón. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1 H), 7,47 (s a, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,55 - 3,51 (m, 2 H), 2,61 - 2,55 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 1,77 - 1,74 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 262,0; **TR de CL-EM** = 1,02.

Etapa 3: Preparación de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

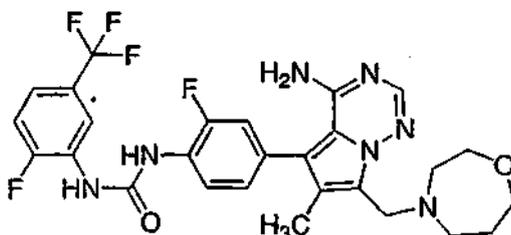


A una solución en agitación de cloroformo (20 ml) y 6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (650 mg, 2,49 mmol), a -40 °C, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (356 mg, 1,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (150 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a sequedad. La trituración con acetonitrilo dio 500 mg (59 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,82 (s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,62 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 3,55 - 3,53 (m, 2 H), 2,61 - 2,56 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,77 - 1,72 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 339,9, 341,9; **TR de CL-EM** = 1,09.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título

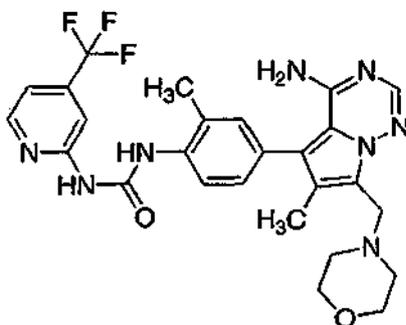
A una solución agitada de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,29 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (101 mg, 0,088 mmol), en 1,4 dioxano desgasificado (4,0 ml), se añadió el Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea) (248 mg, 0,59 mmol), K₂CO₃ (162 mg, 1,18 mmol) y H₂O (0,4 ml). La mezcla se desgasificó y se calentó (90 °C) durante 17 h y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (25 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de elución de 10 % a 70 % de acetonitrilo para obtener 24 mg (15 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1 H), 8,98 - 8,97 (m, 1 H), 8,63 (dd, *J* = 2,4, 7,2 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,60 - 7,47 (m, 3 H), 7,41 - 7,33 (m, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,59 - 3,56 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,68 - 2,62 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,83 - 1,75 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 558,1; **TR de CL-EM** = 2,94.

Ejemplo 118: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

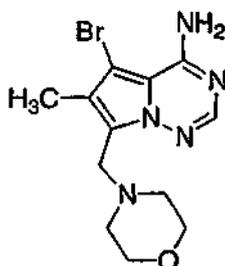


El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el Producto intermedio F (1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea) se aislaron 49 mg (26 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s a, 1 H), 9,28 (s a, 1 H), 8,66 (dd, *J* = 2,4, 7,2 Hz, 1 H), 8,29 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,55 - 7,48 (m, 1 H), 7,43 - 7,40 (m, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 2,1, 12,3 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,58 - 3,56 (m, 2 H), 2,68 - 2,62 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 1,81 - 1,77 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 576,0; **TR de CL-EM** = 2,66.

Ejemplo 119: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Etapa 1: Preparación de 5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

A una solución de 6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (350 mg, 2,36 mmol) en DMF (5 ml), se añadió cloruro de 4-metilenomorfolin-4-ilo (*Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 379 - 384) (750 mg, 2,84 mmol) a ta. La reacción se agitó durante 17 h, se enfrió a -78 °C, y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (337 mg, 1,18 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos mientras se calentaba a ta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (150 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a sequedad. La trituración con acetonitrilo dio 300 mg (39 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 7,83 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,50 - 3,47 (m, 4 H), 2,36 - 2,32 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 325,9, 327,9; **TR de CL-EM** = 1,10.

10

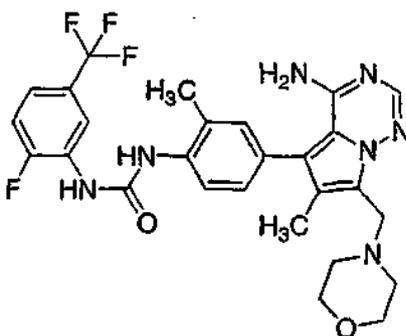
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando 5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina en lugar de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y Producto intermedio AAI (1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea) se aislaron 59 mg (36 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 8,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,18 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,53 - 3,50 (m, 4 H), 2,42 - 2,40 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 541,1; **TR de CL-EM** = 2,49.

20

Ejemplo 120: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

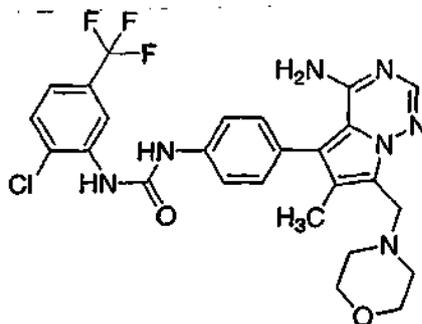
25



El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el producto de la etapa 1, Ejemplo 119 (5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-

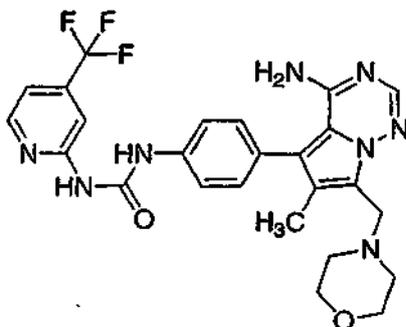
ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina) en lugar de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y Producto intermedio AAH (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-urea) se aislaron 28 mg (16 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,41 - 9,40 (m, 1 H), 8,67 (dd, *J* = 2,1, 7,2 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 - 7,15 (m, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,53 - 3,50 (m, 4 H), 2,41 - 2,39 (m; 4H), 2,31 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 558,1; **TR de CL-EM** = 2,59.

Ejemplo 121: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea

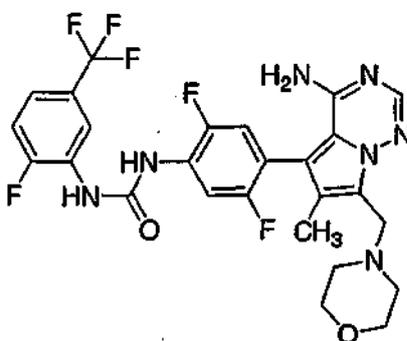


El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el producto de la etapa 1, Ejemplo 119 (5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina) en lugar de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y Producto intermedio AAL (1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-urea) se aislaron 44 mg (26 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1 H), 8,67 - 8,63 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,39 - 7,30 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,53 - 3,50 (m, 4 H), 2,42 - 2,39 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 560,2; **TR de CL-EM** = 2,66.

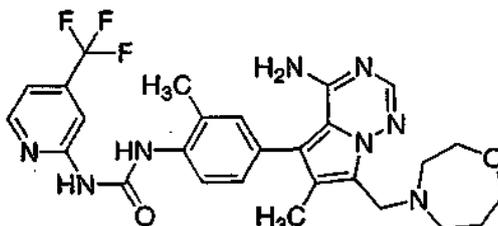
Ejemplo 122: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



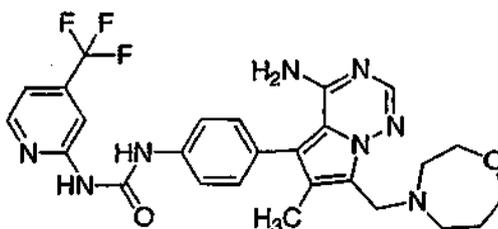
El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el producto de la etapa 1, Ejemplo 119 (5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina) en lugar de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y Producto intermedio AAG (1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea), se aislaron 53 mg (44 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 3 H), 7,36 - 7,31 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,55 - 3,50 (m, 4 H), 2,42 - 2,39 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 527,1; **TR de CL-EM** = 2,34.

Ejemplo 123: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,5-difluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

5 El compuesto del título se preparó de una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del
Ejemplo 117 Etapa 4, usando el producto de la etapa 1, Ejemplo 119 (5-bromo-6-metil-7-(morfolin-4-
ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina) en lugar de 5-bromo-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-
f][1,2,4]triazin-4-amina y Producto intermedio AAB (1-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-
3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-
10 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)fenil]urea) se aislaron 25 mg (14 %) del producto deseado. **RMN de ¹H**
(DMSO-*d*₆) δ 9,51 - 9,45 (m, 2 H), 8,63 - 8,61 (m, 1 H), 8,20 - 8,13 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,55 - 7,48 (m, 1 H), 7,45 -
7,39 (m, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,53 - 3,50 (m, 4 H), 2,41 - 2,39 (m, 4 H), 2,03 (s, 3 H); EM
[M+H]⁺ = 580,1; **TR de CL-EM** = 2,65.

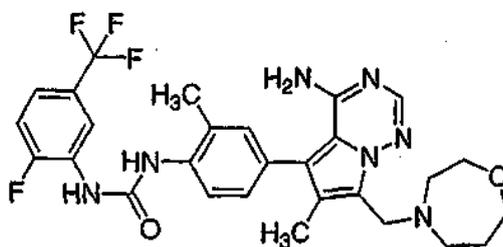
Ejemplo 124: N-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

15 De una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el
Producto intermedio AAI (1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-
il]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)fenil]-urea), se aislaron 24 mg (15 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s,
20 1 H), 9,97 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,12 - 8,08 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,36 - 7,17 (m, 3 H),
3,65 (s, 2 H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,58 - 3,55 (m, 2 H), 2,67 - 2,62 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,80 -
1,76 (m, 2 H); EM [M+H]⁺ = 555,0; **TR de CL-EM** = 2,48.

Ejemplo 125: 1-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

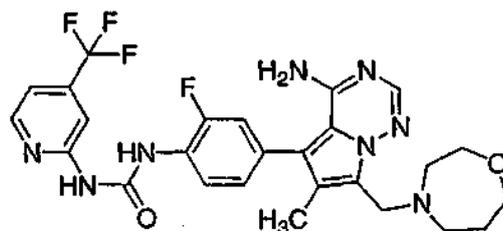
25 De una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el
Producto intermedio AAG (1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) en
lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)fenil]urea), se aislaron 28 mg (15 %) del producto deseado. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H),
30 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,37 - 7,31 (m, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 3,65
(t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,59 - 3,55 (m, 2 H), 2,67 - 2,62 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,80 - 1,76 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 540,6;
TR de CL-EM = 2,35.

Ejemplo 126: 1-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



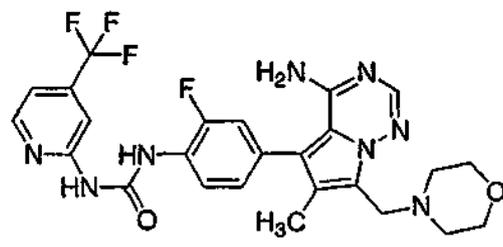
De una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el Producto intermedio AAH (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea), se aislaron 31 mg (15 %) del producto deseado. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,42 - 9,41 (m, 1 H), 8,67 - 8,66 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,84 (1H), 7,54 - 7,46 (m, 1 H), 7,31 - 7,26 (m, 1 H), 7,22 - 7,15 (2H), 3,95 (s, 2 H), 3,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,58 - 3,54 (m, 2 H), 2,67 - 2,63 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,80 - 1,76 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571,7$; **TR de CL-EM** = 2,50.

Ejemplo 127: 1-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

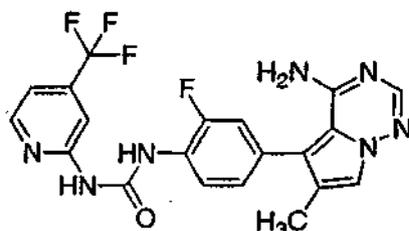


De una forma similar al procedimiento que se describe para la preparación del Ejemplo 117 Etapa 4, usando el Producto intermedio AAF (1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) en lugar del Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea), se aislaron 25 mg (10 %) del producto deseado. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,23 - 10,12 (m, 1 H), 8,63 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,38 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,47 - 7,46 (m, 1 H), 7,39 (dd, $J = 1,8, 12$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,23 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,67 - 3,64 (m, 2 H), 2,79 - 2,72 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,89 - 1,85 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558,9$; **TR de CL-EM** = 2,52.

Ejemplo 128: 1-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Etapas 1: Preparación de 1-[4-(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

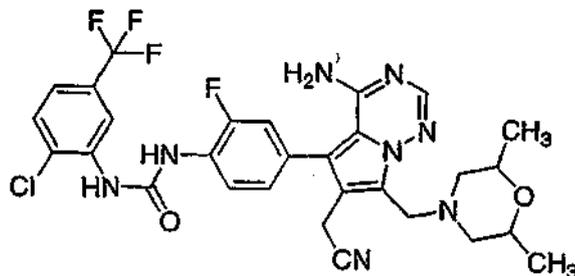


Una suspensión del Producto intermedio AJ (N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) (200 mg, 0,433 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (129 mg, 1,08 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se diluyó con dicloroetano (25 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se suspendió en dicloroetano (25 ml) y se concentró una segunda vez. El residuo a continuación se colocó a alto vacío durante 1 h. Todo el material se suspendió a continuación en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió L-Selectride (438 mg, 2,29 mmol) y la reacción se trasladó a un baño de agua a ta. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y se diluyó con NaOH 1 N (4 ml). Se añadieron 2 ml de H₂O₂ al 30 % (2 ml) gota a gota, y la reacción se dejó en agitación durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó bien con solución de tiosulfato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un sólido amorfo. La trituración con CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (111 mg, 59 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,10 - 10,30 (m, 2 H), 8,54 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8,28 (t, 1 H, J = 8 Hz), 8,02 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 446,0; **TR de CL-EM** = 2,97 min.

15 **Etapa 2: Preparación del Compuesto del título**

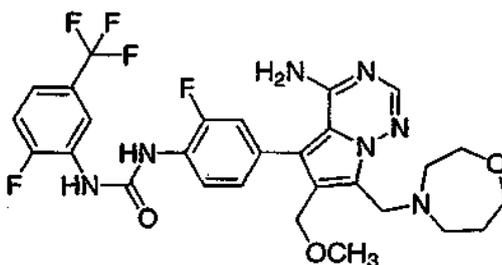
Se añadió morfolina (196 mg, 2,25 mmol) a ácido acético (1 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min. La mezcla resultante se trató con formaldehído ac. al 37 % (67 mg, 2,24 mmol) y se agitó hasta que fue homogénea. La solución resultante se trató con una solución de 1-[4-(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea en 2 ml de AcOH y la mezcla se calentó a 80 °C durante 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido resultante se recogió en 1 ml de MeOH con la ayuda de TFA (50 ul). La purificación por RP-HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (41,1 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8,36 - 8,44 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,38 (dd, 1H, J = 12, 2 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 8, 1 Hz), 4,78 (s, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 3,68 - 3,81 (m, 1 H), 3,40 - 3,55 (m, 2 H), 3,23 - 3,45 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H); **EM** [M+H]⁺ = 545,1; **TR de CL-EM** = 2,56 min.

Ejemplo 129: N-(4-{4-amino-6-(cianometil)-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea



30 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 62 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Y por el Producto intermedio AS y mediante la sustitución de morfolina por 2,6-dimetilmorfolina. **RMN de ¹H** (CD₃OD-*d*₄) δ 9,53 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,42 - 8,37 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,23 (m, 3 H), 4,85 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,94 - 3,88 (m, 2 H), 3,52 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,93 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); **EM** [M+H]⁺ = 631,1; **TR de CL-EM** = 3,07.

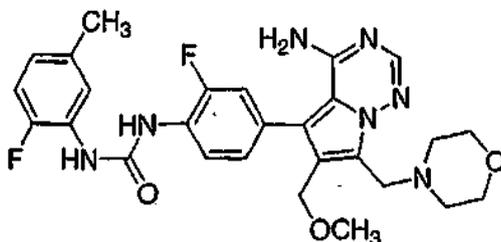
35 **Ejemplo 130: 1-[4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea**



40 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AB (N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) y de morfolina por homomorfolina. **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,44 (d, J = 2,6, 1 H), 9,29 (d, J = 2,3, 1 H), 8,65 (dd, J = 7,3, 2,3, 1 H), 8,28 (t, J = 8,7, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,54 a 7,48 (m, 1 H), 7,43 a 7,38 (m, 1 H), 7,33 (dd, J = 1 2,3, 1,8, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 1,7), 1 H), 4,33 (s,

2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,65 (t, $J = 6,2$), 2 H), 3,59 a 3,54 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,71 a 2,63 (m, 4 H), 1,82 a 1,74 (m, 2 H); **EM** $[M+H]^+ = 605,7$; **TR de CL-EM** = 2,61.

Ejemplo 131: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(2-fluoro-5-metil-fenil)urea

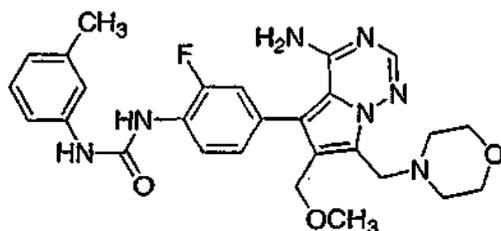


5

El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea. **RMN de 1H** (DMSO- d_6) δ 9,15 (d, $J = 2,8$, 1 H), 9,04 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,29 (t, $J = 8,8$, 1 H), 8,02 (dd, $J = 8,0$, 2,0, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,31 (dd, $J = 12,4$, 2,0, 1 H), 7,17 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1 H), 7,11 (dd, $J = 11,6$, 8,4, 1 H), 6,83 a 6,79 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H), 2,26 (s, 3 H); **EM** $[M+H]^+ = 538,0$; **TR de CL-EM** = 2,42.

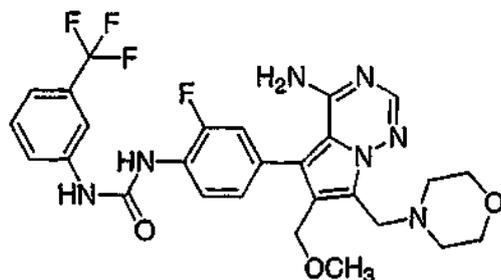
10

Ejemplo 132: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(3-metilfenil)urea

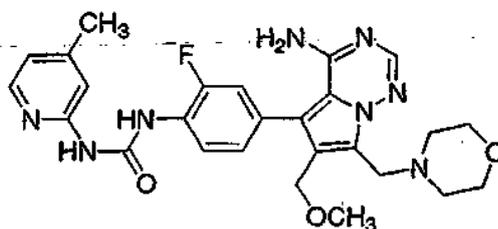


15 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(3-metilfenil)urea. **RMN de 1H** (DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1 H), 8,66 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,27 (t, $J = 8,4$, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,32 a 7,28 (m, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,8$, 1 H), 7,18 a 7,14 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 6,8$, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,51 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H), 2,27 (s, 3 H); **EM** $[M+H]^+ = 520,0$; **TR de CL-EM** = 2,35.

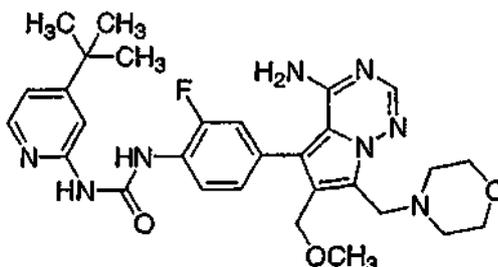
20 **Ejemplo 133:** N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(3-(trifluorometil)-fenil)urea



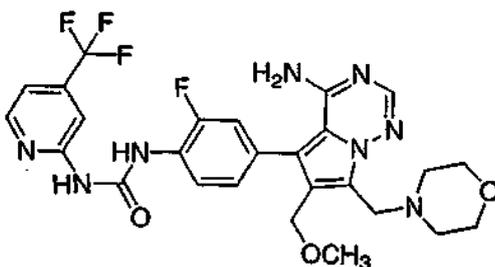
25 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea. **RMN de 1H** (DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,23 (t, $J = 8,4$, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,56 a 7,50 (m, 2 H), 7,34 a 7,30 (m, 2 H), 7,18 (dd, $J = 8,4$, 1,6, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H); **EM** $[M+H]^+ = 574,0$; **TR de CL-EM** = 2,53.

Ejemplo 134: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(4-metilpiridin-2-il)urea

5 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(4-metilpiridin-2-il)urea. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1 H), 8,33 (t, $J = 8,4$, 1 H), 8,12 (d, $J = 5,2$, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,33 (dd, $J = 1,2,4$, 2,0, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,8$, 2,0, 1 H), 7,17 a 7,14 (m, 1 H), 6,88 (dd, $J = 5,2$, 1,6, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H), 2,29 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,0$; **TR de CL-EM** = 1,98.

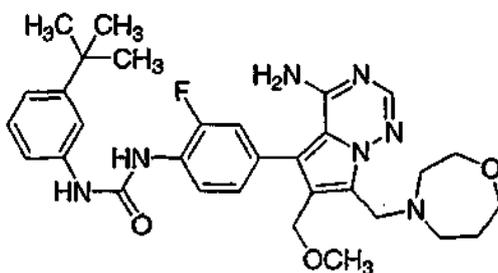
10 Ejemplo 135: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(4-terc-butilpiridin-2-il)urea

15 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(4-terc-butilpiridin-2-il)urea. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1 H), 8,33 (t, $J = 8,8$, 1 H), 8,17 (d, $J = 5,2$, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,40 a 7,36 (m, 1 H), 7,33 (dd, $J = 1,2,0$, 2,0, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,8$, 1,6, 1 H), 7,08 (dd, $J = 5,6$, 1,6, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H), 1,25 (s, 9 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,2$; **TR de CL-EM** = 2,87.

20 Ejemplo 136: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)urea

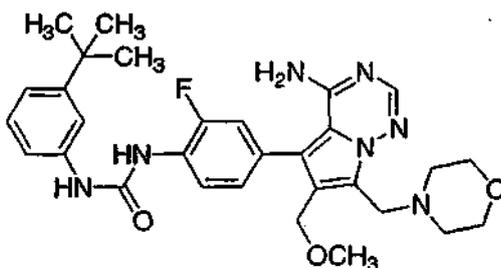
25 El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por el Producto intermedio AL (1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(trifluoro-metil)piridin-2-il]urea). **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 5,2$, 1 H), 8,29 (t, $J = 8,4$, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,38 (dd, $J = 5,2$, 1,2, 1 H), 7,37 (dd, $J = 1,2,0$, 2,0, 1 H); 7,20 (dd, $J = 8,4$, 1,2, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575,3$; **TR de CL-EM** = 3,02.

Ejemplo 137: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(3-terc-butilfenil)urea



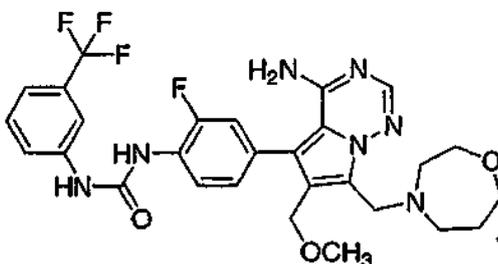
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(3-terc-butilfenil)urea y de morfolina por homomorfolina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,25 (t, $J = 9,2$, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,48 (t, $J = 2,4$, 1 H), 7,32 a 7,27 (m, 2 H), 7,22 a 7,14 (m, 2 H), 7,02 (d, $J = 8,0$, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,65 (t, $J = 6,0$, 2 H), 3,57 (t a, $J = 4,4$, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 a 2,65 (m, 4 H), 1,81 a 1,75 (m, 2 H), 1,26 (s, 9 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 576,2; **TR de CL-EM** = 2,92.

Ejemplo 138: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(3-terc-butilfenil)urea



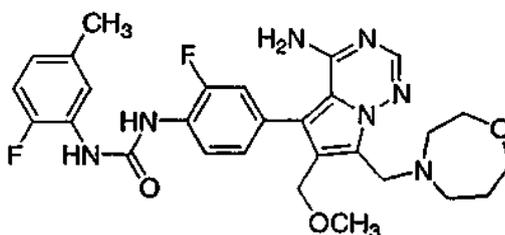
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(3-terc-butilfenil)urea. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,27 (t, $J = 8,4$, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,45 (t, $J = 2,0$, 1 H), 7,32 a 7,28 (m, 2 H), 7,23 a 7,15 (m, 2 H), 7,02 (d, $J = 8,0$, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H), 1,27 (s, 9 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 562,2; **TR de CL-EM** = 3,05.

Ejemplo 139: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea



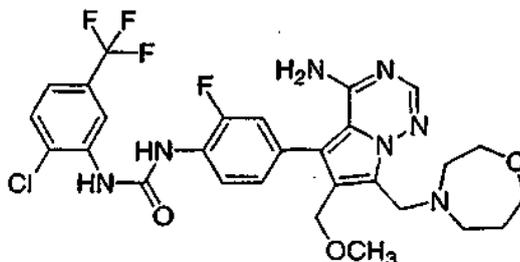
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea y de morfolina por homomorfolina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,21 (t, $J = 9,2$, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,58 a 7,50 (m, 2 H), 7,30 a 7,35 (m, 2 H), 7,18 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,65 (t, $J = 6,0$, 2 H), 3,57 (t a, $J = 4,4$, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 a 2,65 (m, 4 H), 1,80 a 1,75 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 588,0; **TR de CL-EM** = 2,57.

Ejemplo 140: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea



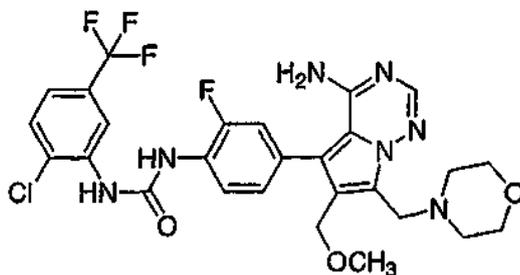
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-urea y de morfolina por homomorfolina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,16 (d, $J = 2,8$, 1 H), 9,04 (d, $J = 2,8$, 1 H), 8,28 (t, $J = 8,8$, 1 H), 8,02 (dd, $J = 7,2$, 1,6, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,31 (dd, $J = 12,0$, 2,0, 1 H), 7,17 (dd, $J = 8,4$, 1,6, 1 H), 7,11 (dd, $J = 11,2$, 8,0, 1 H), 6,83 a 6,79 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,65 (t, $J = 6,0$, 2 H), 3,57 (t a, $J = 4,4$, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 a 2,64 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 1,80 a 1,74 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552,1$; **TR de CL-EM** = 2,46.

Ejemplo 141: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea

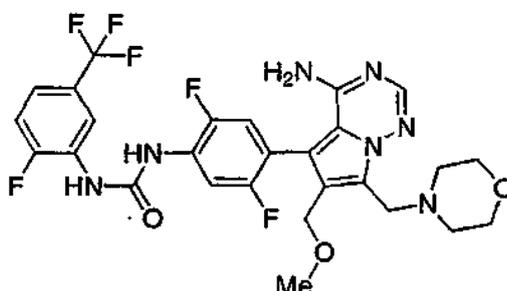


El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea y de morfolina por homomorfolina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,27 (t, $J = 8,8$, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,8$, 2,4, 1 H), 7,33 (dd, $J = 12,0$, 1,6, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,65 (t, $J = 6,0$, 2 H), 3,57 (t a, $J = 4,4$, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 a 2,65 (m, 4 H), 1,80 a 1,75 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 622,1$; **TR de CL-EM** = 2,69.

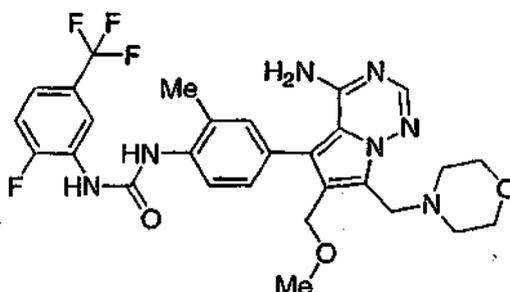
Ejemplo 142: N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea



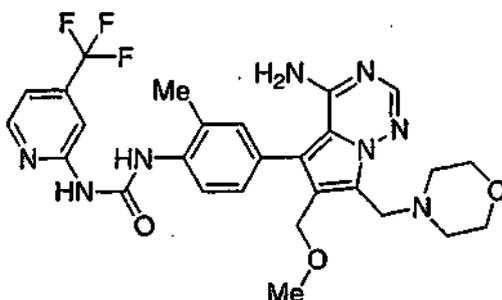
El procedimiento que se usó para preparar el Ejemplo 26 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio Q por 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,28 (t, $J = 8,4$, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,8$, 2,4, 1 H), 7,33 (dd, $J = 12,0$, 1,6, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,4$, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 2,43 (t, $J = 4,0$, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 609,0$; **TR de CL-EM** = 2,66.

Ejemplo 143: Preparación de N-4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,5-difluorofenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

5 A un matraz cargado con N₂ se añadió 5-bromo-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-
 amina (1 equiv.) (Producto intermedio AAA) y 1-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[2-
 fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea (Producto intermedio AAB) (1 equiv.) seguido de 1,4-dioxano (0,1 M). Se burbujeó
 nitrógeno a través de la solución durante 15 min y a continuación se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (229
 10 mg, 0,1 equiv.) seguido de Na₂CO₃ 1 M ac. (2 equiv.). Se burbujeó N₂ a través de la solución durante 15 min
 adicionales y, a continuación la reacción se calentó a 80 °C durante 17 h. El material de reacción se dejó enfriar a ta
 y se diluyó con EtOAc y agua. La solución se separó y la capa acuosa se sometió a retroextracción con EtOAc. Las
 fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se condensaron, y se purificaron por
 15 cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 CH₂Cl₂ / MeOH). El material se purificó adicionalmente por cromatografía
 en columna ultrarrápida (50:47:3 CH₂Cl₂ / EtOAc / MeOH). Las fracciones purificadas se recogieron, se evaporaron,
 y se dejaron al vacío durante una noche para producir el compuesto del título. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1 H),
 9,47 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,18 - 8,13 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,55 - 7,50 (m, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 1 H),
 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 4,43 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,54 - 3,51 (m, 4 H), 3,09 (s,
 3 H), 2,43 - 2,39 (m, 4 H); EM [M+H]⁺ = 610; TR de CL-EM = 2,81.

Ejemplo 144: Preparación de N-4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

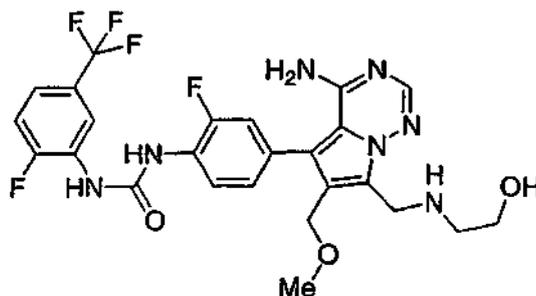
20 El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 143 se usó para preparar el compuesto del título
 mediante la sustitución del Producto intermedio AAB (1-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
 il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea) por el Producto intermedio AAH (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-
 25 metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1 H), 8,67 (d,
 J = 7,4 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,53 - 7,48 (m, 1 H), 7,40 - 7,36 (m, 1 H), 7,27
 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,53 - 3,51 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 2,44 - 2,41 (m, 4 H),
 2,31 (s, 3 H); EM [M+H]⁺ = 588; TR de CL-EM = 2,61.

Ejemplo 145: Preparación de N-4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

30

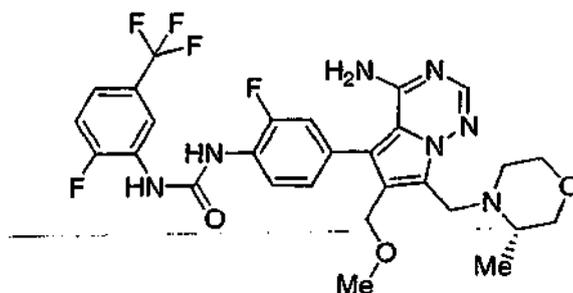
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 143 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AAB (1-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) por el Producto intermedio AAI 1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1 H), 10,00 - 9,94 (br s), 8,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,53 - 3,51 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 2,44 - 2,42 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571$; **TR de CL-EM** = 2,50.

Ejemplo 146: Preparación de 1-4-(4-amino-7-[(2-hidroxietyl)amino]metil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



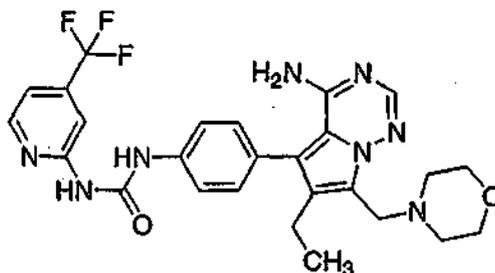
El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AW (N-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenilo}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) por el Producto intermedio AAC (1-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) y de morfolina por 2-aminoetanol. **RMN de ^1H** (DM-SO- d_6) δ 9,47 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,30 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1 H), 7,30 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,68 - 4,64 (s a, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,50 - 3,46 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,70 - 2,66 (m, 2 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$; **TR de CL-EM** = 2,54.

Ejemplo 147: Preparación de 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

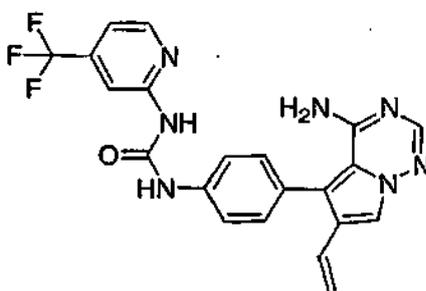


El procedimiento que se usó para la preparación del Ejemplo 12 se usó para preparar el compuesto del título mediante la sustitución del Producto intermedio AW (N-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) por el Producto intermedio AAC (1-{4-[4-amino-7-formil-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) y de morfolina por 3-(S)-metilmorfolina. **RMN de ^1H** (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,66 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 8,29 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1 H), 7,33 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 4,26 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 3,67 - 3,57 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,10 (t, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 2,45 - 2,41 (m, 1 H), 2,21 (t, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 1,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606$; **TR de CL-EM** = 2,70.

Ejemplo 148: N-[4-[4-amino-6-etil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

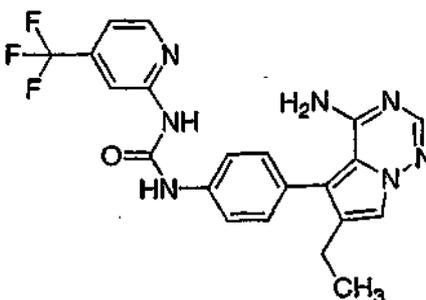


5 **Etap 1. Preparación de 1-[4-(4-amino-6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea.**



10 Se suspendió terc-butóxido de potasio (1,0 g, 9,06 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se trató con bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,2 g, 9,06 mmol). La mezcla se dejó en agitación a ta durante 30 min. Se formó una suspensión de color amarillo a continuación se añadió lentamente el Producto intermedio AF (1-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea) (2,0 g, 4,53 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se vertió lentamente en agua con agitación vigorosa. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h. El sólido se filtró y se enjuagó con agua y MeOH. Un sólido de color marrón claro se aisló (1,2 g, 60 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 8,06 - 8,05 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,39 (dd, $J_1 = 1,3$, $J_2 = 17,6$ Hz, 1 H), 5,63 (dd, $J_1 = 1,7$, $J_2 = 17,5$ Hz, 1 H), 5,12 (dd, $J_1 = 1,5$, $J_2 = 11,1$ Hz, 2 H). EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,0$; TR de CL-EM = 2,88.

15 **Etap 2. Preparación de 1-[4-(4-amino-6-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea.**



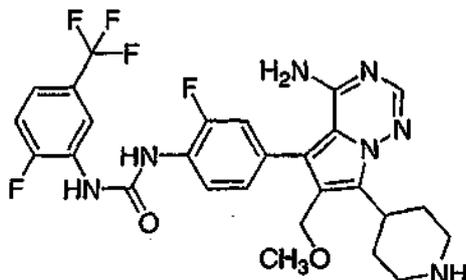
20 1-[4-(4-amino-6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea (150 mg, 0,341 mmol) se disolvió lentamente en THF (100 ml) mediante la adición de ácido acético (10 - 20 ml). La solución se diluyó adicionalmente con EtOH (300 ml) y se pasó a través del aparato H-Cube® a 20 bares (2000 kPa), ta, 1 ml/min. La solución resultante se concentró a continuación se lavó con NaHCO_3 sat. Se formó un precipitado y el producto deseado se recogió por filtración al vacío para producir un sólido de color castaño. (150 mg, 99 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,89 (s a, 2 H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,27 (m, 3 H), 2,48 (c, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H). EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,0$; TR de CL-EM = 2,95.

25 **Etap 3. Preparación del Compuesto del título**

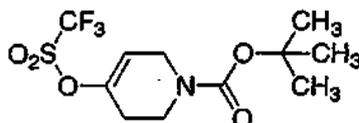
30 Una solución de 1-[4-(4-amino-6-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea (120 mg, 0,7 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con una mezcla de morfolina (240 μl , 2,72 mmol) y formaldehído (37 %, 204 μl , 2,72 mmol) en ácido acético (1 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción a continuación

se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El sólido de color naranja pálido a continuación se trituró con éter. El producto deseado se recogió por filtración al vacío (30 mg, 20 %). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s a, 1 H), 9,82 (s a, 1 H), 8,55 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,38 - 7,32 (m, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 3,53 - 3,50 (m, 4 H), 2,54 - 2,49 (m, 2 H), 2,44 - 2,41 (m, 4 H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). EM [M+H]⁺ = 541,1; TR de CL-EM = 2,86.

Ejemplo 149: 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

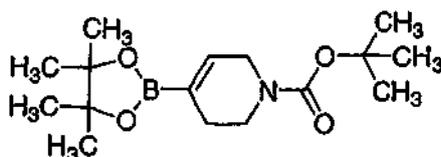


Etapa 1: Preparación de 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

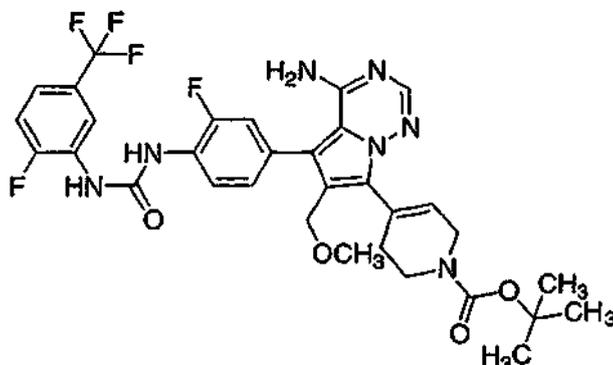


Una solución 2 M de diisopropilamida de litio en heptano / tetrahidrofurano / etilbenceno (20 ml; 0,04 mol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno mientras se enfriaba a -78 °C, y se añadió una solución de 1-BOC-4-piperidona (6,79 g; 0,033 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) (temperatura interna < -50 °C). Después de 10 min, se añadió una solución de N-feniltrifluorometanosulfonimida en tetrahidrofurano (50 ml) (temperatura interna < -60 °C). Después de 1 h, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla se dejó calentar a ta. Después de 3 h, la mezcla se vertió en salmuera agitada (300 ml) y se extrajo con hexanos (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados tenían una fase líquida de color naranja inferior, que se separó y se desechó. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se concentró para dar 16,45 g de aceite marrón anaranjado, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos / diclorometano). El producto deseado (8,15 g, 74 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite de color amarillo anaranjado. **RMN de ¹H** (CD₂Cl₂) δ 5,78 (d, 1 H), 4,03 (c, 2 H), 3,61 (t, 2 H), 2,43 (d, 2 H), 1,45 (s, 9 H).

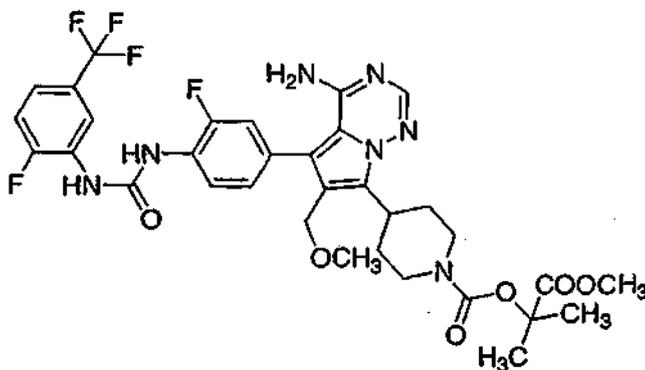
Etapa 2: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla agitada de 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (61,4 g, 0,185 mol), bis(pinacolato)diboro (51,77 g, 0,204 mol) y acetato de potasio (54,56 g, 0,556 mol) en dioxano (2,0 l) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. A continuación se añadió aducto de dicloro[bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) - diclorometano (4,07 g, 6,0 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a ta, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos / diclorometano / acetato de etilo) para dar 29,07 g (51 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido esponjoso incoloro (38 - 3). **RMN de ¹H** (CD₂Cl₂) δ 6,41 (d, 1 H), 3,91 (c, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,23 (s, 12 H).

Etapa 3: Preparación de 4-{4-amino-5-[3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5 A un matraz cargado con N₂ se añadió 1-{4-[4-amino-7-bromo-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-y1]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (Producto intermedio AAC, Etapa 1) (500 mg, 0,875 mmol, 1,0 equiv.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (677 mg, 2,19 mmol, 2,5 equiv.) seguido de 1,4-dioxano (5 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 15 min y a continuación se añadió Na₂CO₃ 2 M (6 equiv.). De nuevo se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos y se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] (143 mg, 0,2 equiv.). Se burbujeó N₂ a través de la solución durante 15 min adicionales y a continuación la reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 80 °C durante 17 h. La solución de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se condensaron, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 tetrahidrofurano / hexanos). Las fracciones purificadas se recogieron, se evaporaron, y se dejaron al vacío durante una noche para producir el compuesto del título (520 mg, 88,2 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) **EM** [M+H]⁺ = 674; **TR de CL-EM** = 3,51 min.

Etapa 4: Preparación de 4-{4-amino-5-[3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

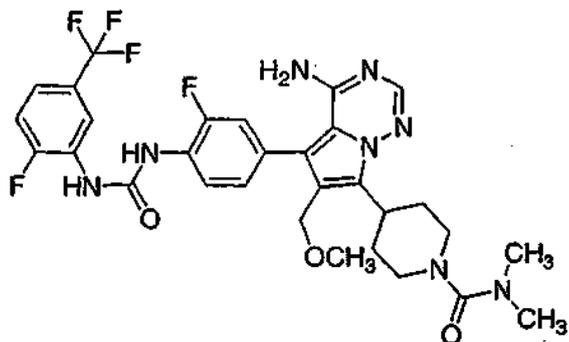
20 A un matraz cargado con N₂ se añadió 4-{4-amino-5-[3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (424 mg, 0,629 mmol, 1,0 equiv.) seguido de ácido acético glacial (40 ml). A esta solución se añadió óxido de platino (42 mg, 10 % p/p). La solución de reacción se evacuó a través de vacío y se sustituyó con nitrógeno (5 x). La mezcla de reacción a continuación se evacuó de nuevo a través de vacío y se colocó bajo 1 atm de hidrógeno y se dejó en agitación durante 17 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite, se lavó con ácido acético y se concentró. El concentrado bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se condensó, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 tetrahidrofurano / hexanos). Las fracciones purificadas se recogieron, se evaporaron, y se dejaron al vacío durante una noche para producir el compuesto del título (320 mg, 75,3 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) **EM** [M+H]⁺ = 676; **TR de CL-EM** = 3,52 min.

Etapa 5: Preparación del compuesto del título

35 A un matraz cargado con 4-{4-amino-5-[3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se añadió cloruro de metileno (12,5 ml). A esta suspensión se añadieron 12,5 ml de ácido trifluoroacético. La solución homogénea se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y salmuera (1 x), se separó

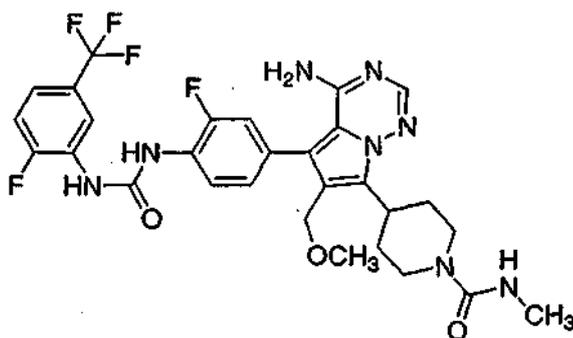
y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). La capa orgánica se filtró, se concentró y se dejó al vacío durante una noche para producir el compuesto del título (150 mg, 70,4 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) EM [M+H]⁺ = 576; **TR de CL-EM** = 2,51 min.

5 **Ejemplo 150:** 4-[4-amino-5-[3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]carbamoil]amino)fenil]-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-7-il]-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida

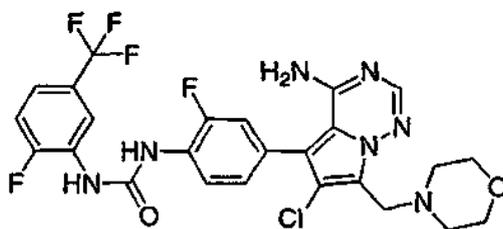


10 A un matraz cargado con N₂ se añadió 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (Ejemplo 149) (30 mg, 0,052 mmol, 1,0 equiv.) y 1, 2-dicloroetano (2 ml). Se añadió tetrahidrofuranosa gota a gota hasta que la mezcla de reacción fue una solución completa. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (4,7 µl, 1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta a lo largo de 17 horas. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y salmuera (1 x), se separó y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). La capa orgánica se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (6:4 tetrahidrofurano / hexanos). Las fracciones purificadas se recogieron, se concentraron, se agitaron en hexanos y se filtraron. El filtrado se puso al vacío durante una noche para producir el compuesto del título (6 mg, 17,8 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 8,29 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,51 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 1 2,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,75 (s, 6 H), 2,26 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 647; **TR de CL-EM** = 3,03 min.

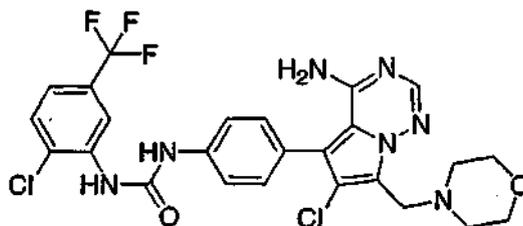
20 **Ejemplo 151:** 4-[4-amino-5-[3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]carbamoil]amino)fenil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-7-il]-N-metilpiperidina-1-carboxamida



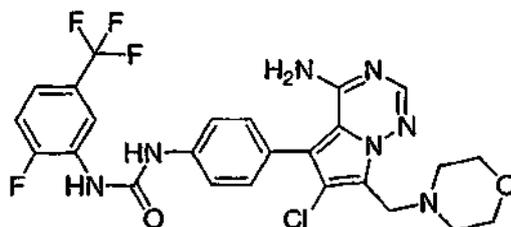
25 A un matraz cargado con N₂ se añadió 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (Ejemplo 149) (30 mg, 0,052 mmol, 1,0 equiv.) y 1, 2-dicloroetano (2 ml). Se añadió tetrahidrofuranosa gota a gota hasta que la mezcla de reacción fue una solución completa. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió metil isocianato (5,2 µl, 1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta a lo largo de 17 horas. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y salmuera (1 x), se separó y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). La capa orgánica se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (tetrahidrofurano). Las fracciones purificadas se recogieron, se concentraron, se agitaron en hexanos y se filtraron. El filtrado se puso al vacío durante una noche para producir el compuesto del título (18 mg, 32,8 % de rendimiento). **RMN de ¹H** (DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,29 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,51 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,2 (dd, J = 1 2,1, 1,9 Hz, 1 H), 7,1 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,73 (t, J = 12,4 Hz, 2 H), 2,57 (d, J = 4,3 Hz, 3 H) 2,17 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H); **EM** [M+H]⁺ = 633; **TR de CL-EM** = 2,97 min.

Ejemplo 152: N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

5 A una solución del Producto intermedio AAD (5-bromo-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo(2,1-f)[1,2,4]triazin-4-amina) (0,04 g, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se añadió el Producto intermedio F (N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea) (0,06 g, 0,14 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,013 g, 0,012 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó 3 x y a continuación se sometió a microondas durante 10 minutos a 120 °C. Después de la refrigeración a ta, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y el DMF se retiró a presión reducida. El material en bruto a continuación se purificó por HPLC
10 (0 - 70 acetonitrilo / agua) para producir 40 mg del compuesto anterior (0,07 mmol, rendimiento 60 %). RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,40 - 8,35 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,37 - 7,25. (m, 4 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,41 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 581,9; **TR de CL-EM** = 2,66 min.

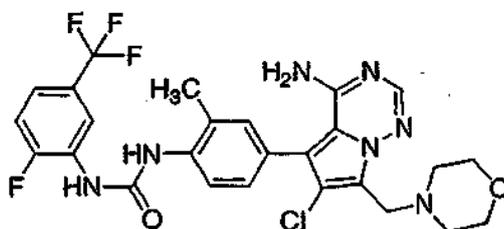
Ejemplo 153: N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAL (1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,36 - 7,32 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 3,92 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,38 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 580,0; **TR de CL-EM** = 3,04 min.

Ejemplo 154: N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

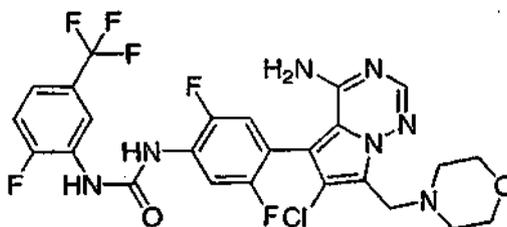
25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAN (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,69 - 7,66 (m, 2 H), 7,46 - 7,43 (m, 2 H), 7,36 - 7,34 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,15 - 3,72 (m, 4 H), 3,58 - 3,42 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 564,0; **TR de CL-EM** = 2,72 min.

Ejemplo 155: N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



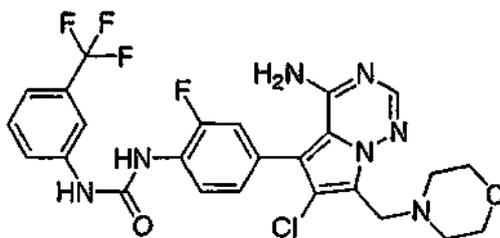
5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAH (1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 4 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,38 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 578,0; **TR de CL-EM** = 3,05 min.

10 **Ejemplo 156:** N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,5-difluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



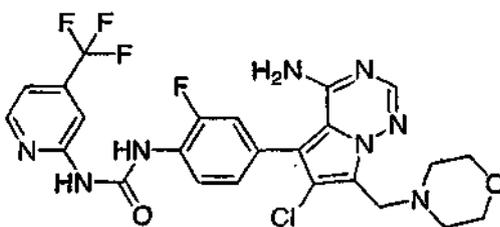
15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAB. **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 1 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,38 - 7,35 (m, 2 H), 7,27 (dd, J = 1 1,2, 6,8 Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,40 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 600,0; **TR de CL-EM** = 2,75 min.

Ejemplo 157: N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea



20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAO (1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,29 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,30 (m, 2 H), 7,25 - 7,24 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,40 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 563,9; **TR de CL-EM** = 2,64 min.

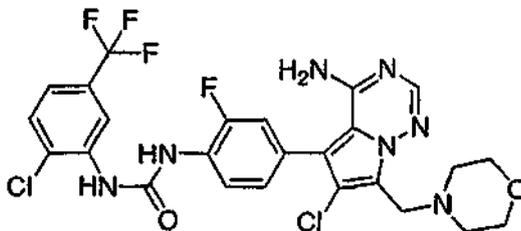
25 **Ejemplo 158:** N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAF (1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-

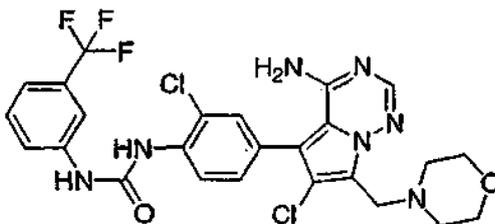
3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 8,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,36 (dd, $J = 1,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,25 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,18 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,40 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 564,9; **TR de CL-EM** = 3,01 min.

5 **Ejemplo 159:** N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



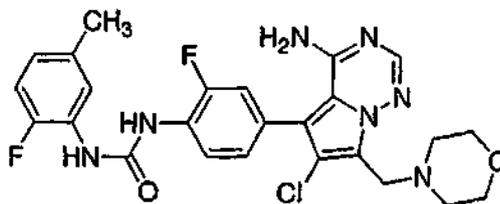
10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAK (1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9,49 (s, 1 H), 8,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,39 - 8,33 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,26 (m, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,18 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,40 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 597,9; **TR de CL-EM** = 2,76 min.

Ejemplo 160: N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-clorofenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

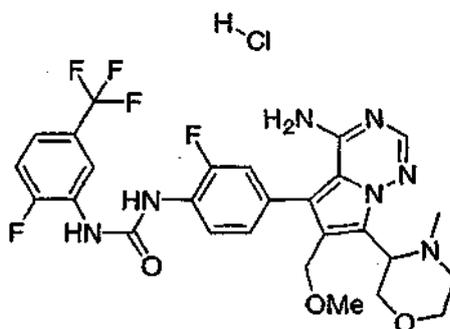


15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAP (1-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,64 - 7,61 (m, 1 H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,18 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,40 (m, 4 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 579,9; **TR de CL-EM** = 2,71 min.

20 **Ejemplo 161:** N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea



25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para realizar el Ejemplo 152 mediante la sustitución del Producto intermedio F por el Producto intermedio AAJ (1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea). **RMN de ^1H** ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,35 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J = 1,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,23 (m, 1 H), 7,00 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1 H), 6,86 - 6,82 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,18 - 3,72 (m, 4 H), 3,60 - 3,40 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H); **EM** $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 528,0; **TR de CL-EM** = 2,66 min.

Ejemplo 162: clorhidrato de 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(4-metilmorfolin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

- 5 Una solución del Producto intermedio AB (N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea) (200 mg, 0,42 mmol) y cloruro de 4-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-4-io (69 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) se deja en agitación durante 1 h a ta. Los volátiles se retiran al vacío, y el residuo se tritura con CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto deseado.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

- 10 La utilidad de los compuestos de la presente divulgación puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* que se describe más adelante. El vínculo entre actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido muy adecuadamente en la técnica. Por Ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini y col., *Stem Cells* 1993, 11 (6), 528-35), taxotere (Bissery y col., *Anti Cancer Drugs* 1995, 6 (3), 339), y los inhibidores de la topoisomerasa (Edelman y col., *Cancer Chemother. Pharmacol* 1996, 37(5), 385-93) se demostraron con el uso de ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente divulgación puede lograrse a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente divulgación pueden usarse los siguientes ensayos.

Ensayo bioquímico de FGFR-1 TR-FRET

- 20 El ensayo de FGFR-1 se realizó sobre placas opacas de 96 pocillos de medio pocillo (Costar 3915) en un formato LANCE. LANCE es una aplicación basada en fluorimetría con resolución de tiempo, homogénea disponible a través de Perkin Elmer. Para este ensayo, reacciones de 50 μ l se prepararon usando: ATP 0.6 μ M (Sigma), poli GT-biotina 25 nM (CIS BIO International), Ac fosfo-Tyr marcado con Eu 2 nM (PY20 Perkin Elmer) estreptavidina-APC 10 nM (Perkin Elmer), FGFR1-GST 5 nM (producido por DRT, Bayer Healthcare), DMSO al 1 %, HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,1 mM, Brij al 0,015 %, BSA 0,1 mg/ml, B-mercaptoetanol al 0,1 %. Todas las reacciones se iniciaron con la adición de la enzima y se dejaron incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia con resolución de tiempo entonces se leyó en un contador Perkin Elmer VictorV Multilabel. El protocolo de la lectura usa una longitud de onda de excitación a 340 nm y lectura de de emisión a 615 y 665 nm. La señal se calculó como una relación: (fluorescencia a 665 nm/fluorescencia a 615 nm) * 10000 para cada pocillo. El control de fondo usado para este ensayo es la señal producida en todos los componentes del ensayo excluyendo el ATP. Para la generación de la CI₅₀, los compuestos se añadieron antes de la iniciación de la enzima. La placa madre de 50 veces se preparó con los compuestos diluidos en serie 1:5 en una solución 50 % de DMSO/50 % de dH₂O. Una adición de 1 μ l de la solución madre a los pocillos del ensayo dio concentraciones finales del compuesto que oscilaban desde 10 μ M-0,128 nM en 1 % de DMSO. Los datos se expresaron como inhibición en porcentaje: % de inhibición = 100-((señal con inhibidor - fondo)/señal sin inhibidor - fondo) * 100.

Proliferación de células tumorales

- 40 Células tumorales humanas (por ejemplo células HCT116 o MDA-BM-231) se sembraron en una placa de 96 pocillos Costar a 3,0 x 10³ células/pocillo y crecieron en 150 μ l de medio completo RPMI (Invitrogen Corporation, Grand Island, NY) con un contenido del 10 % de suero bovino fetal (Hyclone, Logan, Utah) a 37 °C durante 16 h en un incubador con 5 % de CO₂. A cada pocillo se añadieron 50 μ l de medio de crecimiento adicional que contenía concentraciones de 40 μ M a 18 nM del compuesto con 0,4 % de DMSO. Las células se hicieron crecer durante 72 h más a 37 °C con 5 % de CO₂. 20 μ l de reactivo Alamar Blue (Trek Diagnostic Systems, Inc., Cleveland, Ohio) se añadió a cada pocillo y se incubó durante 3 h a temperatura 37 °C. Las se leyeron en un SpectraMax Gemini (Molecular Devices, CA) con longitud de onda de excitación de 544 nm y longitud de onda de emisión de 590 nm. Se determinaron los valores de CI₅₀ por análisis de regresión lineal de la concentración log del fármaco frente a la inhibición en porcentaje.

p-Histona3

Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar la inhibición de la fosforilación de histona 3 en carcinoma de colon (HCT116). En resumen, 20 000 células/pocillo se sembraron en una placa de poli-d-lisina de paredes negras, de 96 pocillos en RPMI más 10 % de FBS y se incubaron a 37 °C en 5 % de CO₂ durante la noche. Al día siguiente, las células se trataron con los compuestos durante 24 horas a 37 °C. Después del tratamiento del compuesto; las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 2 minutos y se lavaron dos veces con 100 µl de TBS estéril, frío. Las células se fijaron entonces con formaldehído al 3,7 % frío en TBS (4 °C durante 1 hora) y luego se permeabilizaron con Triton-X-100 al 0,1 % en TBS (temperatura ambiente durante 30 minutos). Las placas se lavaron entonces con BSA al 0,25 %-TBS y se bloquearon con solución de BSA durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. El sobrenadante se separó y se sustituyó con anticuerpo primario diluido (anticuerpo anti-fosfo-histona 3, serina 10, Cell Signaling) a 1:250 en BSA al 0,25 %-TBS y se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavaron y se trataron con anticuerpo secundario diluido (anticuerpo anti-conejo marcadi con Eu) a 1:10000 en BSA al 0,25 %-TBS (temperatura ambiente durante 1 hora). La solución de anticuerpo se retiró de cada pocillo y se lavó ocho veces. El tampón de lavado se sustituyó con 50 µl de solución de mejora precalentada y se mezcló en el agitador orbital durante 10 minutos. Se detectó la fluorescencia con un detector de fluorescencia Victor V. Los datos se expresan como inhibición en porcentaje: % de inhibición = 100 - ((señal con inhibidor - fondo)/(señal sin inhibidor - fondo)) x 100.

Estudios de eficacia *in vivo*: Modelos de xenoinjerto humano por etapas

Los modelos de xenoinjerto humano por etapas crecidos en ratones o ratas se usaron para evaluar la eficacia del compuesto. Para generar tumores, células recogidas de cultivos en fase semilogarítmica o fragmentos de tumor de pasaje *in vivo* se inyectaron s.c. en el flanco de ratones o ratas atímicos. El tratamiento administrado p.o. o i.v. se inició cuando todos los ratones de cada experimento tenían tumores establecidos. La salud general de los animales se monitorizó y la mortalidad se registró diariamente. Las dimensiones de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 a 3 veces por semana comenzando con el primer día de tratamiento. Los pesos de los tumores se calcularon usando la ecuación $(l \times w^2)/2$, en la que *l* y *w* se refieren a las dimensiones mayor y menor recogidas en cada medición. Se midió la eficacia antitumoral como inhibición del crecimiento tumoral (TGI). Se calculó la TGI por la ecuación $[1-(T/C)*100]$, en la que T y C representan el tamaño medio del tumor de los grupos tratados (T) y no tratados o control vehículo (C), respectivamente, al final del tratamiento.

Ensayos de agar blando *in vitro* que miden el crecimiento independiente del anclaje

Uno de los sellos distintivos de una célula oncogénicamente transformada es su capacidad para sobrevivir y proliferar en una manera independiente de anclaje. Para medir este crecimiento independiente de anclaje se realizan ensayos de agar blando. Una mezcla de 1000 células en 100 µl de medio de crecimiento con un contenido de 0,36 % de agarosa (complementado con un 10 % (v/v) de FBS) se siembra en placa sobre 50 µl de medio de crecimiento solidificado con un contenido del 0,6 % (p/v) de agarosa en placas de 96 pocillos. Una vez que la mezcla célula/medio/agarosa ha solidificado, se añaden 50 µl de medio de crecimiento para cubrir los pocillos y se incuban las placas durante la noche a 37 °C en un incubador con un 5 % de CO₂. Al día siguiente, se añaden a cada pocillo los compuestos diluidos en medio de crecimiento con una concentración final de DMSO no excediendo el 0,1 % (v/v). Las células se incuban adicionalmente durante 5 días a 37 °C en un incubador humidificado con un contenido del 5 % de CO₂. En el día 5, se añaden 40 µl de reactivo MTS (CellTiter 96 Aqueous One Solution, Promega, Madison, WI) a cada pocillo y las placas se incuban durante 2 horas adicionales a 37 °C. Entonces se leen las placas a 490 nm en un lector de placas SpectraMax 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

El porcentaje de inhibición se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 1 - (T_{5\text{ensayo}} - T_0) / (T_{5\text{control}} - T_0) \times 100.$$

$T_{5\text{ensayo}}$ = D.O. a 490 nm en presencia del compuesto de ensayo en el día 5

$T_{5\text{control}}$ = D.O. a 490 nm en células control tratadas con DMSO en el día 5

T_0 = D.O. a 490 nm en presencia del compuesto en día 0.

Ensayos de apoptosis: Ensayo de detección de muerte celular para medir la fragmentación del ADN

Para medir la fragmentación del ADN como un marcador para la apoptosis se usa el kit Cell Death Detection ELISA Plus (Roche, Mannheim, Alemania). Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 10000 células/pocillo y después de 24 horas se dosifican y hacen crecer durante 48 horas adicionales en medio que contiene 10 % de FBS en 5 % de CO₂ a 37 °C. Los sobrenadantes de las células control y tratadas se transfieren a placas de 96 pocillos recubiertas con estreptavidina y se incuban con anticuerpo de ratona anti-histona biotinilado y anticuerpo de ratón anti-ADN conjugado con peroxidasa a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la retirada de los anticuerpos no unidos por lavado, la cantidad de nucleosomas generados por apoptosis se cuantifica como la peroxidasa retenida en el inmuno-complejo usando ABTS (2,2'-azino-dii[3-etilbenzotiazolin-sulfonato]) como sustrato. Se determina la absorbancia a 405-490 nm usando un lector de microplacas SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale,

CA).

Ensayos de apoptosis: Activación de Caspasa 3/7

5 La ejecución de la muerte celular depende de la actividad caspasa. Las caspasas 3/7 son ejecutores centrales para la apoptosis. Células (10^4 células/pocillo) se siembran en placa en placas de microtitulación de 96 pocillos y se incuban en medios que contienen 10 % de FBS a 37 °C durante la noche en un incubador humidificado que contiene el 5 % de CO₂. Al día siguiente, los compuestos se añaden a los pocillos y los cultivos se incuban durante otras 24 horas. Se mide la actividad caspasa 3/7 añadiendo el sustrato profluorescente, Z-DEVD-AFC (7-amino-4-triifluorocumarina; 75 μM; Calbiochemicals, San Diego, CA), congelando la placa, y luego descongelando las células durante 3 horas a temperatura ambiente. Se leen las placas a 400 nm (longitud de onda de excitación) y 505 nm (longitud de onda de emisión) en un lector de microplacas SpectraMax Gemini (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) .

10 Los compuestos de la presente divulgación se sometieron a ensayo para determinar la actividad usando el FGFR1 bioquímico, proliferación de células tumorales y p-histona3.

15 Los compuestos de los ejemplos 9, 10, 12, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33 44, 45, 54, 58, 60, 63, 66, 68, 69, 70, 75, 79, 83, 102, 105, 111, 116, 117, 119, 124, 126, 128, 131, 135, 138, 145, 154, 158, y 161 demuestran una CI₅₀ de menos de 10 nM en el ensayo del FGFR-1 bioquímico. Los compuestos de los ejemplos 1, 4, 5, 7, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 34, 35, 37, 43, 47, 49, 55, 57, 59, 62, 67, 74, 88, 89, 90, 96, 99, 104, 106, 109, 114, 123, 140, 142, 148, 149, 152, 159, y 160 demuestran una CI₅₀ mayor que 10 nM pero menor que 100 nM en el ensayo del FGFR-1 bioquímico. Los compuestos de los ejemplos 6, 8, 11, 40, 50, 86, 92, 94, 97, 108, 110, 150, y 156 demuestran una CI₅₀ mayor que 100 nM, pero menor que 1 μM en el ensayo del FGFR-1 bioquímico.

20 Los compuestos de los ejemplos 7, 12, 13, 23 y 25 demuestran una CI₅₀ mayor que 500 nM pero menor que 4 μM en el ensayo de proliferación HCT116. Los compuestos de los ejemplos 7, 12, 13 y 23 demuestran una CI₅₀ mayor que 500 nM, pero menor que 5 μM en el ensayo de proliferación de MDA-MB-231.

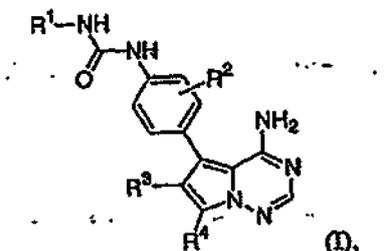
25 El compuesto de los ejemplos 7, 9, 10, 13, 34, 53, 54, 69, y 111 demuestran una CI₅₀ mayor que 500 nM, pero menor que 5 μM en el ensayo de p-histona3. Los compuestos de los ejemplos 12, 20, 33, y 62 demuestran una CI₅₀ mayor que 5 μM, pero menor que 10 μM en el ensayo de p-histona3.

30 Se cree que un experto en la técnica, que use la información anterior y la información disponible en la técnica, puede usar la presente invención en su alcance más completo. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede ponerse en práctica con variaciones en las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos que se divulgan sin apartarse del alcance de la invención tal como se expone en el presente documento y tales variaciones se consideran dentro del ámbito de la invención. Los compuestos que se describen en los ejemplos pretenden ser representativos de la invención, y se entenderá que el alcance de la invención no está limitado por el alcance de los ejemplos. Se pretende que los títulos de los temas expuestos en lo que antecede sirvan de guía en la que puede encontrarse cierta información en la solicitud, pero no se pretende que sea la única fuente en la solicitud en la que pueda encontrarse información sobre tales temas.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R¹ representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en:

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

10 1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

o

15 R¹ representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

20 R² representa hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₅);

R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) halógeno;

3.1.d) -CN;

3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

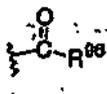
25 3.1.f) -cicloalquilo (C₃-C₅); o

3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

R⁸⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

R⁹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa H o cicloalquilo (C₁-C₃);

30 3.2)



en la que

R⁹⁶ representa

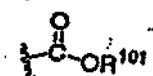
3.2.a) H;

3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o

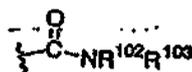
3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

35

3.3)



en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
3.4)



5 en la que
R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

10 3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O S, y N;
3.7) halógeno;
3.8) -CN; o
3.9) -CH=N-OR¹⁰⁸ en el que R¹⁰⁸ representa H o -C(O)-alquilo (C₁-C₃);

15 R⁴ representa

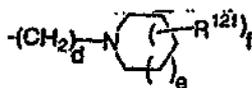
4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

20 R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OCH₃, y
R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.d1) halógeno; y
4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

25 4.2)



en la que R¹²¹ representa halógeno o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²² en el que R¹²² representa H o -alquilo (C₁-C₃);

30 d representa 1, 2 o 3;
e representa 0 o 1;
f representa 0, 1 o 2;

4.3)



35 en la que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

g representa 1, 2 o 3;

h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en la que

5 R¹²⁵ representa

4.4.a) H;

4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;

10 4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);

4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

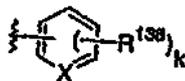
R¹²⁹ representa

4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) sustituido con -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa alquilo (C₁-C₃); o

4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₄) y

15 j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en la que

20 X representa C
R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

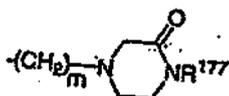
4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

25 R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

4.5.j) halógeno;

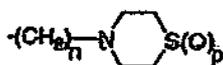
k representa 1;

4.6)



30 en la que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y m representa 1, 2 o 3;

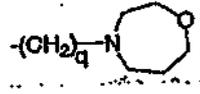
4.7)



en la que

35 n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

4.8)

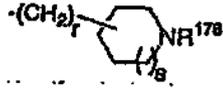


en la que

q representa 1, 2 o 3;

5

4.9)



en la que

R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.f) C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

10

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

4.10)



15

en la que

R¹⁹¹ representa -alquilo (C₁-C₃);

X representa O; y

t representa 0, 1 o 2;

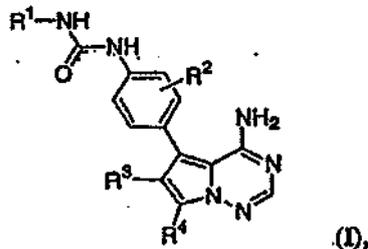
20

4.11) halógeno; o

4.12) CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que en la fórmula (I)



25

R¹ representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en:

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

30

1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

o
R¹ representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

5 1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

R² representa hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₅)

R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

10 3.1.a) halógeno;

3.1.d) -CN,

3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

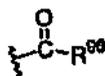
3.1.f) -cicloalquilo (C₃-C₅); o

3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

15 R⁸⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

R⁹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃).

3.2)



20 en la que

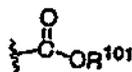
R⁹⁶ representa

3.2.a) H,

3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o

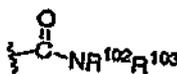
3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

25 3.3)



en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

3.4)



30 en la que
R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

35 3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.7) halógeno; o

3.8) -CN,

R⁴ representa

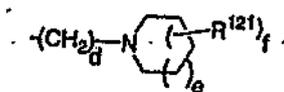
40 4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OCH₃ y
 R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener
 opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 4.1.d1) halógeno; o
 4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente
 halógeno;

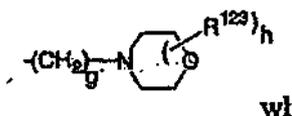
4.2)



en la que R¹²¹ representa halógeno o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²² en el
 que R¹²² representa H o -alquilo (C₁-C₃);

- d representa 1, 2 o 3;
 e representa 0 o 1;
 f representa 0, 1 o 2;

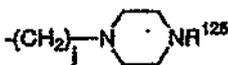
4.3)



en la que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴
 representa H o -alquilo (C₁-C₃);

- g representa 1, 2 o 3;
 h representa 0, 1 o 2; o

4.4)



en la que

R¹²⁵ representa

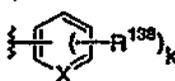
- 4.4.a) H;
 4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H
 o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
 4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede
 tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃).
 4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

- 4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) sustituido con -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa alquilo (C₁-C₃) o
 4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₄); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en la que

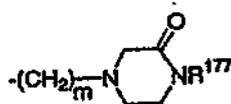
X representa C;
R¹³⁸ representa

5 4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

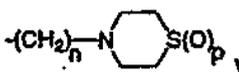
R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

k representa 1;

10 4.6)



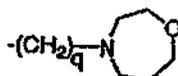
en la que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y m representa 1, 2 o 3;
4.7)



15 en la que

n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

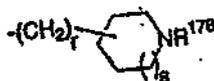
4.8)



20 en la que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en la que

25 R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;
4.9.f) -C(O)-NR¹³⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃).

30 r representa 0, 1 o 2; y
s representa 0 o 1;

4.10)



en la que

R^{191} representa -alquilo (C_1-C_3);

X representa O;

t representa 0, 1 o 2;

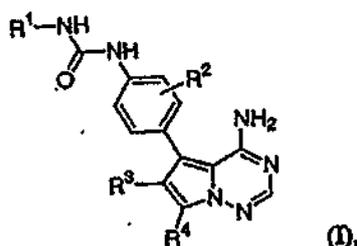
5

4.11) halógeno; o

4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que en la fórmula (I)



10

R^1 representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

1.1.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.c) OR^{10} en el que

R^{10} representa alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

20

o

R^1 representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

25

R^2 representa hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente halógeno; u -O-cicloalquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

R^3 representa

3.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) halógeno;

3.1.d) -CN;

3.1.e) $-OR^{83}$ en el que R^{83} representa H o -alquilo (C_1-C_3);

3.1.f) -cicloalquilo (C_3-C_5); o

3.1.g) $-NR^{89}R^{90}$ en el que

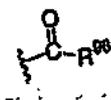
30

R^{89} representa H o -alquilo (C_1-C_3); y

R^{90} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con $-OR^{91}$ en el que R^{91} representa H o alquilo (C_1-C_3);

35

3.2)

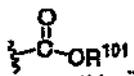


en la que

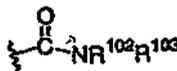
R⁹⁶ representa

- 5
- 3.2.a) H,
 - 3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
 - 3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

3.3)



- 10
- en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
- 3.4)



en la que

- 15
- R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
- R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

- 20
- 3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S y N;
 - 3.7) halógeno; o
 - 3.8) -CN;

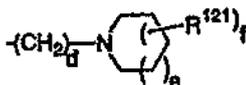
R⁴ representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 25
- 4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
 - 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que
- R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OCH₃ y
- R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 30
- 4.1.d1) halógeno; o
 - 4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

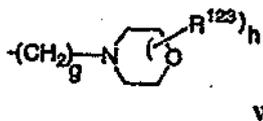
4.2)



en la que R¹²¹ representa halógeno o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²² en el que R¹²² representa H o -alquilo (C₁-C₃);

- 35
- d representa 1, 2 o 3;
 - e representa 0 o 1;
 - f representa 0, 1 o 2;

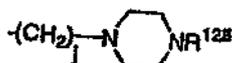
4.3)



en la que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

5 g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en la que

R¹²⁵ representa

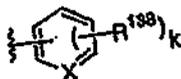
10 4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
15 4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) sustituido con -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa alquilo (C₁-C₃); o
4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₄); y

j representa 1, 2 o 3;

20 4.5)



en la que

X representa C;
R¹³⁸ representa

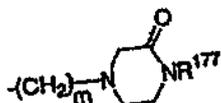
25 4.5.a) alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

30 4.5.j) halógeno;

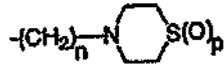
k representa 1;

4.6)



en la que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y m representa 1, 2 o 3;

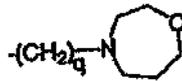
4.7)



en la que

5 n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

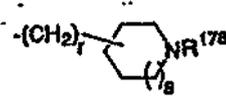
4.8)



en la que

10 q representa 1, 2 o 3;

4.9)



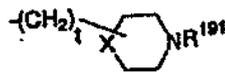
en la que

R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

15 r representa 0, 1 o 2; y
s representa 0 o 1;

4.10)



en la que

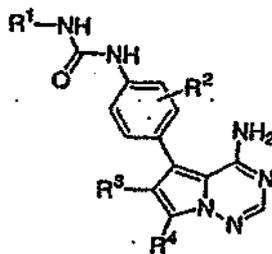
20 R¹⁹¹ representa -alquilo (C₁-C₃);
X representa O,
t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o

4.12) -CN;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que en la fórmula (I)



(I)

R¹ representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

- 5 1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

10 o

R¹ representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

15 R² representa hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₅);
R³ representa

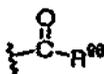
3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 20 3.1.a) -halógeno;
3.1.d) -CN
3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
3.1.f) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

R⁸⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

25 R⁹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃)

3.2)

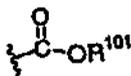


en la que

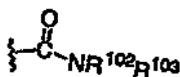
R⁹⁶ representa

- 30 3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

3.3)



35 en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅);
3.4)



en la que

R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y

40 R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

- 3.7) halógeno; o
3.8) -CN;

R⁴ representa

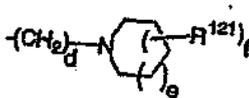
4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 5 4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OCH₃ y
R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener
opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

- 10 4.1.d1) halógeno; o
4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente
halógeno;

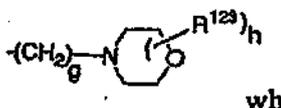
4.2)



- 15 en la que R¹²¹ representa halógeno, -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²² en el
que R¹²² representa H o -alquilo (C₁-C₃);

d representa 1, 2 o 3;
e representa 0 o 1;
f representa 0, 1 o 2;

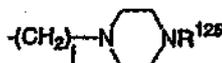
20 4.3)



en la que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁴ en el que R¹²⁴
representa H o -alquilo (C₁-C₃);

- 25 g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en la que

R¹²⁵ representa

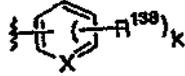
- 30 4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OR¹²⁶ en el que R¹²⁶ representa H
o -alquilo (C₁-C₃) que, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno;
4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede
35 tener opcionalmente halógeno u OR¹²⁸ en el que R¹²⁸ representa H o alquilo (C₁-C₃);
4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

- 4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) sustituido con -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa alquilo (C₁-C₃) o
4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₄); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en la que

5

X representa C o N;
R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

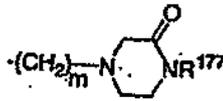
10

R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

4.5.j) halógeno;

k representa 1;

4.6)

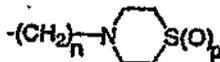


15

en la que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

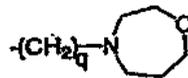


20

en la que

n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

4.8)

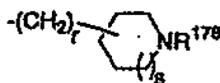


25

en la que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



en la que

30

R¹⁷⁸ representa

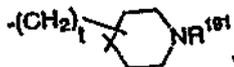
4.9.a) H;

4.9.f) $-C(O)-NR^{188}R^{189}$ en el que R^{188} y R^{189} representan independientemente H o -alquilo (C_1-C_3);

r representa 0, 1 o 2; y

s representa 0 o 1;

5 4.10)



en la que

R^{191} representa -alquilo (C_1-C_3);

X representa O;

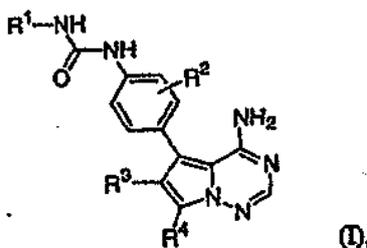
10 t representa 0, 1 o 2;

4.11) halógeno; o

4.12) $-CN$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que en la fórmula (I)



15

R^1 representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

20 1.1.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.c) OR^{10} en el que

R^{10} representa alquilo (C_1-C_4) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

25

o R^1 representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a) alquilo (C_1-C_4), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

30

R^2 representa hidrógeno, halógeno; o -alquilo (C_1-C_5);

R^3 representa

3.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) -halógeno;

3.1.d) $-CN$;

35

3.1.e) $-OR^{83}$ en el que R^{83} representa H o -alquilo (C_1-C_3);

3.1.f) $-(C_3-C_5)$ cicloalquilo; o

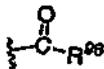
3.1.g) $-NR^{89}R^{90}$ en el que

R^{89} representa H o -alquilo (C_1-C_3); y

R^{90} representa H o -alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con $-OR^{91}$ en el que R^{91}

representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.2)



en la que

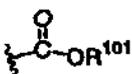
5

R⁹⁶ representa

- 3.2.a) H,
- 3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
- 3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

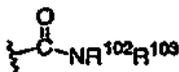
3.3)

10



en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

3.4)



15

en la que

R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

20

3.6) un grupo heteroaromático de 5 - 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S, y N;

3.7) halógeno; o

3.8) -CN;

R⁴ representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

25

4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OCH₃ y

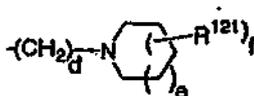
R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

30

4.1.d1) halógeno; o

4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.2)



35

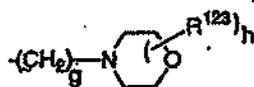
en la que R¹²¹ representa halógeno o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

d representa 1, 2 o 3;

e representa 0 o 1;

f representa 0, 1 o 2;

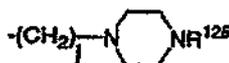
4.3)



en la que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

5 g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en la que

R¹²⁵ representa

10 4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;
4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;
4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

15 R¹²⁹ representa

4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) sustituido con -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa alquilo (C₁-C₃); o
4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₄); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



20

en la que

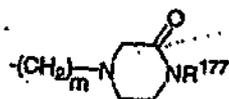
X representa C o N;
R¹³⁸ representa

25 4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

k representa 1;

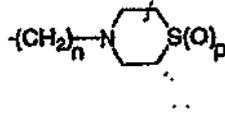
30 4.6)



en la que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)

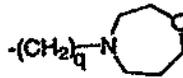


en la que

n representa 1, 2 o 3, y
p representa 0, 1 o 2;

5

4.8)

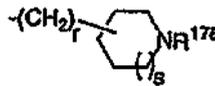


en la que

q representa 1, 2 o 3;

10

4.9)



en la que

R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

15

r representa 0, 1 o 2; y
s representa 0 o 1;

4.10)



20

en la que

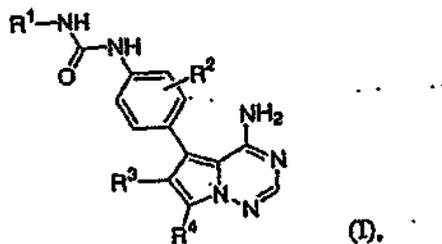
R¹⁹¹ representa -alquilo (C₁-C₃);
t representa 0, 1 o 2;

25

4.11) halógeno; o
4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que en la fórmula (I)



R¹ representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en

- 5 1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

10 o
R¹ representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

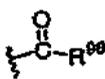
15 R² representa hidrógeno, halógeno; o -alquilo (C₁-C₅);
R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

- 20 3.1.a) -halógeno;
3.1.d) -CN
3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
3.1.f) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

25 R⁸⁹ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y
R⁹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa H o alquilo (C₁-C₃);

3.2)

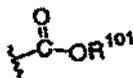


en la que

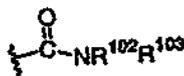
R⁹⁶ representa

- 30 3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

3.3)



35 en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅);
3.4)



en la que

- 40 R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

3.6) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, piridina, pirazol, pirimidina, isoxazol, isotiazol, tiofeno y furano;

3.7) halógeno; o

3.8) -CN;

5 R^4 representa

4.1) -alquilo (C_1-C_5) que está opcionalmente sustituido con

4.1.c) $-OR^{110}$ en el que R^{110} representa H o -alquilo (C_1-C_3);

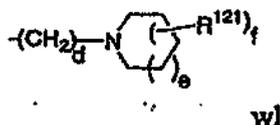
4.1.d) $-NR^{115}R^{116}$ en el que

10 R^{115} representa H o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno u $-OCH_3$ y R^{116} representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, o -alquilo (C_1-C_5) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.d1) halógeno; y

4.1.d3) OR^{117} en el que R^{117} representa H o alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

15 4.2)



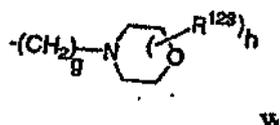
en la que R^{121} representa halógeno o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

d representa 1, 2 o 3;

e representa 0 o 1;

20 f representa 0, 1 o 2;

4.3)

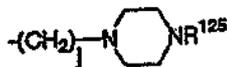


en la que R^{123} representa -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

g representa 1, 2 o 3;

25 h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en la que

R^{125} representa

30 4.4.a) H;

4.4.b) -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.4.c) $-SO_2R^{127}$ en el que R^{127} representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C_1-C_3) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.4.d) $-C(O)R^{129}$ en el que

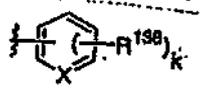
35 R^{129} representa

4.4.d2) -alquilo (C_1-C_3) sustituido con $-OR^{130}$ en el que R^{130} representa alquilo (C_1-C_3); o

4.4.d3) $-OR^{134}$ en el que R^{134} representa alquilo (C_1-C_4); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



en la que

5

X representa C;
R¹³⁸ representa

4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

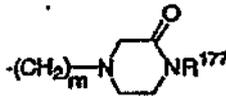
10

R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

4.5.j) halógeno;

k representa 1;

4.6)

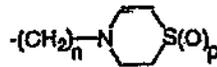


15

en la que R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y

m representa 1, 2 o 3;

4.7)



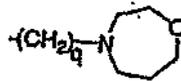
20

en la que

n representa 1, 2 o 3; y

p representa 0, 1 o 2;

4.8)

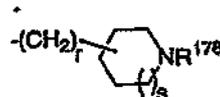


25

en la que

q representa 1, 2 o 3;

4.9)



30

en la que

R¹⁷⁸ representa

4.9.a) H;

4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸ R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo

(C₁-C₃);

r representa 0, 1 o 2; y
s representa 0 o 1;

4.10)



5

en la que

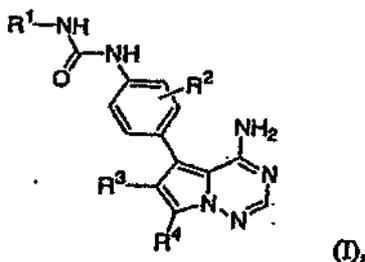
R¹⁹¹ representa -alquilo (C₁-C₃);
X representa O;
t representa 0, 1 o 2;

10

4.11) halógeno; o
4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que en la fórmula (I)



(II)

15

R¹ representa

1.1) fenilo que tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre grupos que consisten en

1.1.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

20

1.1.c) OR¹⁰ en el que

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

1.1.j) halógeno;

25

o
R¹ representa

1.2) piridina que tiene opcionalmente hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

1.2.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno; y

30

R² representa hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₅);
R³ representa

3.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

3.1.a) halógeno;

3.1.d) -CN; o

3.1.e) -OR⁸³ en el que R⁸³ representa H o -alquilo (C₁-C₃);

35

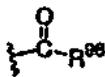
3.1.g) -NR⁸⁹R⁹⁰ en el que

R⁸⁹ representa H; y

R⁹⁰ representa -alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con -OR⁹¹ en el que R⁹¹ representa

H o alquilo (C₁-C₃);

3.2)

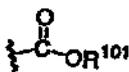


en la que

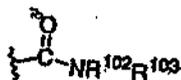
5 R⁹⁶ representa

- 3.2.b) -cicloalquilo (C₃-C₅); o
- 3.2.c) -alquilo (C₁-C₅);

3.3)



10 en la que R¹⁰¹ representa H o -alquilo (C₁-C₅);
3.4)



en la que

15 R¹⁰² representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno; y
R¹⁰³ representa H o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

3.6) un heterociclo aromático de 5 - 6 miembros seleccionado de entre imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isoxazol e isotiazol;

3.7) halógeno; o

20 3.8) -CN;

R⁴ representa

4.1) -alquilo (C₁-C₅) que está opcionalmente sustituido con

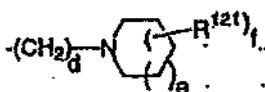
- 4.1.c) -OR¹¹⁰ en el que R¹¹⁰ representa H o -alquilo (C₁-C₃);
- 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ en el que

25 R¹¹⁵ representa H o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno u -OCH₃, y
R¹¹⁶ representa H, fenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo o -alquilo (C₁-C₅) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre

4.1.d1) halógeno; y

30 4.1.d3) OR¹¹⁷ en el que R¹¹⁷ representa H o alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

4.2)



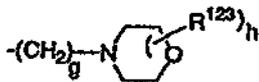
en la que R¹²¹ representa halógeno o -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

d representa 1, 2 o 3;

35 e representa 0 o 1;

f representa 0, 1 o 2;

4.3)



en la que R¹²³ representa -alquilo (C₁-C₃) que puede tener opcionalmente halógeno;

5 g representa 1, 2 o 3;
h representa 0, 1 o 2;

4.4)



en la que

R¹²⁵ representa

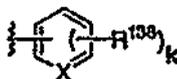
10 4.4.a) H;
4.4.b) -alquilo (C₁-C₃);
4.4.c) -SO₂R¹²⁷ en el que R¹²⁷ representa fenilo opcionalmente sustituido, o -alquilo (C₁-C₃);
4.4.d) -C(O)R¹²⁹ en el que

R¹²⁹ representa

15 4.4.d2) -alquilo (C₁-C₃) sustituido con -OR¹³⁰ en el que R¹³⁰ representa alquilo (C₁-C₃); o
4.4.d3) -OR¹³⁴ en el que R¹³⁴ representa alquilo (C₁-C₄); y

j representa 1, 2 o 3;

4.5)



20 en la que

X representa C;
R¹³⁸ representa

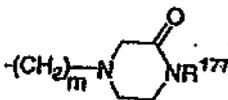
25 4.5.a) alquilo (C₁-C₄), que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;
4.5.c) OR¹⁴⁴ en el que

R¹⁴⁴ representa alquilo (C₁-C₄) que puede tener opcionalmente hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno;

4.5.j) halógeno; y

k representa 1;

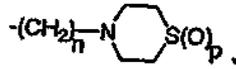
30 4.6)



en la que

R¹⁷⁷ representa H o -alquilo (C₁-C₃); y
m representa 1, 2 o 3;

4.7)

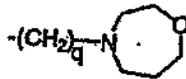


en la que

n representa 1, 2 o 3; y
p representa 0, 1 o 2;

5

4.8)

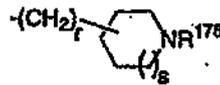


en la que

q representa 1, 2 o 3;

10

4.9)



en la que

R¹⁷⁸ representa

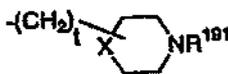
4.9.a) H;

4.9.f) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ en el que cada uno de R¹⁸⁸ y R¹⁸⁹ representa independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

15

r representa 0, 1 o 2; y
s representa 0 o 1;

4.10)



20

en la que

R¹⁹¹ representa -alquilo (C₁-C₃);

X representa O; y

t representa 0, 1 o 2;

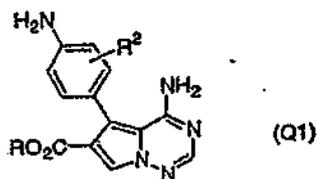
25

4.11) halógeno; o

4.12) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (Q1)



(Q1)

en la que

R representa H o alquilo (C₁-C₅); y
R² representa hidrógeno, halógeno, o -alquilo (C₁-C₅).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de entre la siguiente lista:

- 5
- 4-amino-5-{4-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil-amino}fenil-7-(morfolin-4-ilmetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazina-6-carboxamida;
- 4-amino-5-{4-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil-amino}fenil-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
- 10 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-{4-amino-6-(metoximetil)-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 15 N-(4-[4-amino-7-[(2-metoxietil)amino]metil]-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-7-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil]-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 20 N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-7-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 25 N-(4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- N-(4-[4-amino-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metil]-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-6-(1,3-oxazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 30 N-(4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- 35 N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 40 rel-N-{4-[4-amino-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metil]-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)-6-(1,3-oxazol-5-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 45 N-(4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- 50 N-(4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(cianometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- 55 N-(4-[4-amino-6-(cianometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(cianometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- 60 N-(4-[4-amino-6-(ciclopropilcarbonil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
- N-(4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;

- 5 N-{4-[6-acetil-4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 5 N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-(difluorometil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
 10 N-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
 1-{4-[4-amino-6-metil-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
 15 N-{4-[4-amino-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
 1-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 20 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(4-terc-butilpiridin-2-il)urea;
 25 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(3-terc-butilfenil)urea;
 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 30 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,5-difluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
 35 1-{4-[4-amino-7-[(2-hidroxi)etil]amino]metil}-6-(metoximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 1-(4-{4-amino-6-(metoximetil)-7-[(3-metilmorfolin-4-il)metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 40 N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 45 N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
 N-{4-[4-amino-6-cloro-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, más un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 11. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que el mamífero es un humano.