

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 493 566**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 07799265 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2041138**

(54) Título: **Inhibidores de pirrolotriazina quinasa**

(30) Prioridad:

07.07.2006 US 819171 P

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

12.09.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**MASTALERZ, HAROLD;
WITTMAN, MARK D.;
ZIMMERMANN, KURT;
SAULNIER, MARK G.;
VELAPARTHI, UPENDER;
VYAS, DOLATRAI M.;
ZHANG, GUIFEN;
JOHNSON, WALTER LEWIS;
FRENNESSON, DAVID B.;
SANG, XIAOPENG;
LIU, PEIYING y
ANGLEY, DAVID R.**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 493 566 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

Inhibidores de pirrolotriazina quinasa

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos de pirrolotriazina novedosos que son útiles como agentes anticancerígenos. La 5 presente invención también se refiere a los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otras enfermedades y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes

La invención se refiere a compuestos los cuales inhiben las enzimas tirosina quinasas, a composiciones que 10 contienen compuestos que inhiben la tirosina quinasa y a inhibidores de las enzimas tirosina quinasas para su uso para tratar enfermedades que se caracterizan por una sobreexpresión o regulación al alza de la actividad de tirosina quinasa tales como cáncer, diabetes, reestenosis, arteriosclerosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedades angiogénicas y trastornos inmunológicos (Powis, G.; Workman P. *Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. Anti-Cancer Drug Design* (1994), 9: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. *Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. Cell Growth Differ* (1997) 8: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. *Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. Drug Discovery Today* (1997) 2: 50-63; solicitudes PCT Nº WO 15 2004/009601 A y WO 2004/013145 A).

La tirosina quinasa desempeña un papel crítico en la transducción de señal para varias funciones celulares incluidas 20 la proliferación celular, carcinogénesis, apoptosis y diferenciación celular. Los inhibidores de estas enzimas son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades proliferativas que dependen de estas enzimas. La fuerte evidencia epidemiológica sugiere que la sobreexpresión o activación del receptor de proteína de tirosina quinasa que provoca una señalización mitogénica constitutiva es un factor importante en una diversidad de neoplasias malignas humanas. Las tirosinas quinasas que están implicadas en estos procesos incluyen Abl, CDK's, EGF, EMT, FGF, FAK, Flk-1/KDR, Flt-3, GSK-3, GSKbeta-3, HER-2, IGF-1R, IR, Jak2, LCK, MET, PDGF, Src, Tie-2, TrkA, TrkB y 25 VEGF. Por lo tanto, existe la necesidad continua de investigar compuestos novedosos que puedan usarse para regular o inhibir las enzimas tirosina quinasas.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula I que inhiben las enzimas tirosina quinasas para el 30 tratamiento de cáncer.

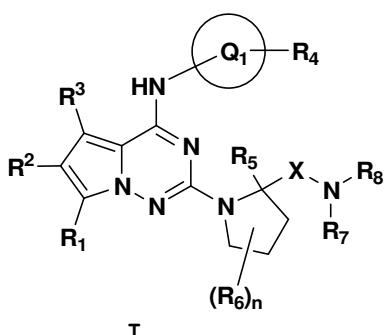
Adicionalmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I para su uso en procedimientos para tratar una afección asociada con uno o más inhibidores de tirosina quinasa que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y opcionalmente uno o más agentes anticancerígenos adicionales.

La invención también proporciona compuestos de fórmula I para su uso en procedimientos para tratar el cáncer 35 usando los compuestos de la invención bien solos o bien junto con uno o más de agentes anticancerígenos adicionales.

Descripción detallada de la invención

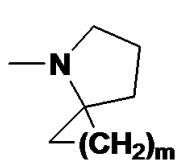
La invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que usan dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos.

De conformidad con la invención, se divultan compuestos de fórmula I 40

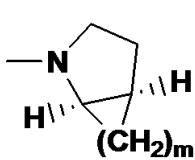


como se divultan en las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos no limitantes de las estructuras contempladas para R⁶ cuando n=2 (como se define anteriormente), incluyen los siguientes:



m=1,2,3,4



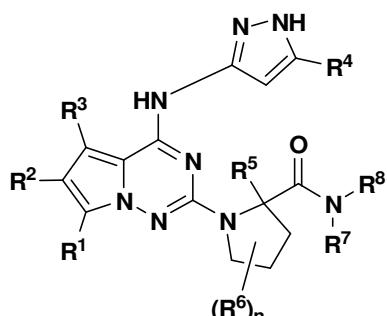
m=1,2,3,4



m=1,2,3,4

Y=C, O, N (heteropuente)

En otro aspecto de la invención, se divulgan compuestos de fórmula II

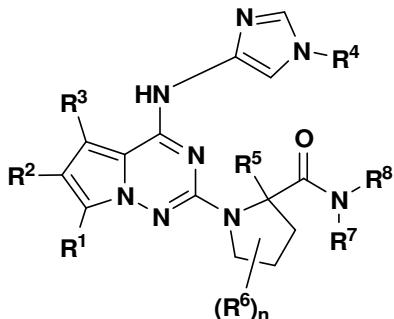


5

(II)

como se divulgan en las reivindicaciones adjuntas.

En otro aspecto más de la invención, se divulgan compuestos de la fórmula III



10

(III)

como se divulgan en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la invención incluyen los siguientes:

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

15 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

20 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)pirrolidin-

- 2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,
- 5 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 10 (S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,
- 15 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 20 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-3-(2-(2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 25 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetyl)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,
- 30 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 35 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 40 (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 45 (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida, y

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

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

En aspectos adicionales de la invención, se describe un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para modular la actividad de proteína quinasa que comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula I.

- 10 Otro aspecto de la invención es que dicha proteína quinasa comprende una o más proteínas serina/treonina quinasa o una o más proteínas tirosina quinasa.

Adicionalmente, es un aspecto de la invención que dicha proteína tirosina quinasa se selecciona del grupo que consiste en uno o más CDK2/ciclinas E; Flt-3; Fak; GSK-3β; IGF-1R; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRβ; PKCα; Src; TrkA; TrkB; VEGFR-1; VEGFR-2; VEGFR-3.

Otro aspecto de la invención es que dicha proteína tirosina quinasa es IGF-1R.

- 15 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con la proteína quinasa (PK) en un mamífero con necesidad de la misma que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento.

- 20 En otro aspecto más de la invención, el trastorno relacionado con PK es un trastorno relacionado con IGF-1R seleccionado del grupo que consiste en cáncer, diabetes, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno de hiperproliferación, envejecimiento, acromegalía y enfermedad de Crohn.

- 25 Los compuestos de fórmula general I para su uso en procedimientos de tratamiento o prevención de cánceres seleccionados del grupo que consiste en carcinoma de próstata, adreno-carcinoma pancreático ductal, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas y de tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML) son también parte de la invención.

Definiciones

Las siguientes son definiciones de los términos que pueden usarse en la memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva individualmente o como parte del otro grupo, a menos de que se indique lo contrario.

- 30 El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos no sustituidos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo sustituidos de 1 a 4 átomos de carbono.

- 35 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoíloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas bisustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo arilalquilo; alcanoilamino, ariolamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltono, ariltono, arilalquiltono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo, SO_2NH_2 , sulfanamido sustituido, nitrógeno, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo, CONH_2 , carbamilo sustituido por ejemplo, CONHalquilo, CONHarilo, CONHarilalquilo o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo, arilalquilo; alcoxcarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclico, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclico sustituido. Cuando se indica anteriormente que el sustituyente está sustituido adicionalmente, será con alquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo.

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

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

- 50 Los términos "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfonilo", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalquenilo", o "arilalquilsulfonilo" se refieren a un arilo o arilo sustituido enlazado a un oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxi; un sulfonilo; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquiltio; un carbonilo; un alquenilo; o un alquilsulfonilo, respectivamente.

El término “arilsulfonilaminocarbonilo” se refiere a un arilsulfonio enlazado a un aminocarbonilo.

Los términos “ariloxialquilo”, “ariloxicarbonilo” o “ariloxiarilo” se refieren a un ariloxi enlazado a un alquilo o alquilo sustituido; un carbonilo; o un arilo o arilo sustituido, respectivamente.

El término “arylalquilo” se refiere a un alquilo o alquilo sustituido en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno enlazado a al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un arilo o arilo sustituido. Los arylalquilos típicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencilo, 2-feniletan-1-il, 2-feniletan-1-il, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-il, 2-naftiletan-1-il, naftobencilo, y 2-naftofeniletan-1-il.

El término “arylalquilogxi” se refiere a un arylalquilo enlazado a través de un enlace de oxígeno (-O-arylalquilo).

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arylalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoíloxi, ariloxi, arylalquilogxi, amino, alquilamino, arilamino, arylalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfúrico, alquisulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede estar adicionalmente sustituido con hidroxi, halo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo o arylalquilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido por ejemplo, que es un monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o sistema de anillos tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.

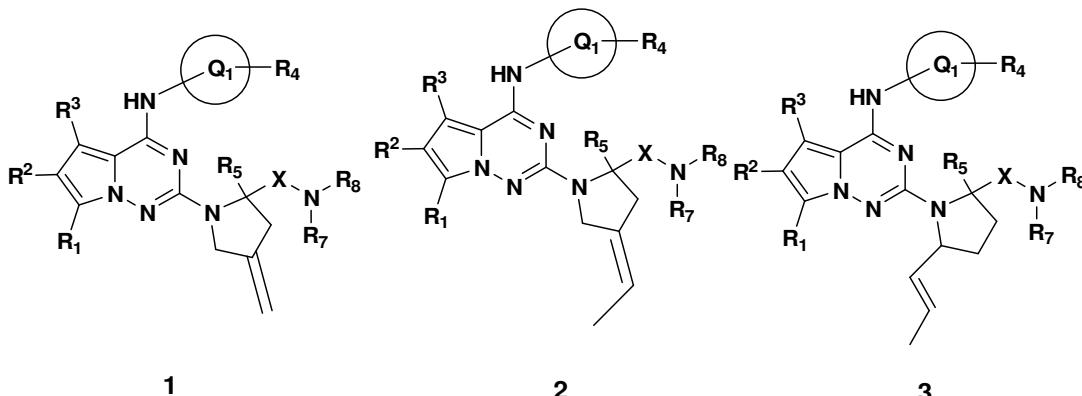
El término “alquenilo” se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, que tienen uno a cuatro enlaces dobles.

El término “alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo sustituido con, por ejemplo, uno a dos sustituyentes, tales como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoíloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

El término “alquinilo” se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, que tienen uno a cuatro enlaces triples.

El término “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo sustituido con, por ejemplo, un sustituyente, tal como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoíloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclico, por ejemplo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

Un grupo “alquilideno” se refiere a un grupo alquieno que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Los sustituyentes en este grupo incluyen los de la definición de “alquilo sustituido”. Lo siguiente ilustra además la diferencia entre “alquilideno” y “alquieno”:



Las primeras dos estructuras ilustran un alquilideno mientras que la tercera ilustra un alquieno.

El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido, que preferiblemente contiene 1 a 3 anillos y 3 a 7 carbonos por anillo que pueden fusionarse adicionalmente con un anillo carbocíclico C₃-C₇ no saturado. Los grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, cicloheptilo, cicloctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo tal como se han descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo.

- 5 Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclico" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático completamente saturado o no saturado opcionalmente sustituido, por ejemplo, que es un monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o sistema de anillos trícílico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico contiene un heteroátomo que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden también opcionalmente estar cuaternizados. El grupo heterocíclico estar enlazado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

10 Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 15 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, homopiperazinilo, 2-oxohomopiperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamofolinilo, sulfóxido de tiamofolinilo, tiamofolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y similares.

- 20 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-oxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzosotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, 25 benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotriopiranilsulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y similares.

30 Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o arilalquilo tal como se han descrito anteriormente o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo.

- 30 También se incluyen heterocílicos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

35 La expresión "anillo carbocíclico" o "carbocíclico" se refiere a anillos de hidrocarburo mono o bicíclicos, saturados, parcialmente saturados o insaturados, estables, que contienen 3-12 átomos. Particularmente, estos incluyen un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, dihidroindenilo y tetrahidronaftilo. La expresión "opcionalmente sustituido" cuando se refiere a un "anillo carbocíclico" o "carbocíclico" en el presente documento indica que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo sustituibles con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente a alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente a di[inferior]alquilamino), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanoílo, 40 aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxi [inferior]alquilo inferior), alcoxicarbonilo (preferiblemente un alcoxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxi (preferiblemente un alquilcarboniloxi inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), el arilo está opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

45 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

- 45 El término "alquilsulfona" se refiere a $-R^kS(=O)_2R^k$, en donde R^k es un alquilo o alquilo sustituido.

El término "oxo" se refiere al radical divalente $=O$.

El término "carbamato" se refiere al grupo $-OC(=O)NH_2$.

El término "amida" se refiere al grupo $-C(=O)NH_2$.

El término "sulfonamida" se refiere al grupo $-SO_2NH_2$.

- 50 Las expresiones "amida sustituida", "sulfonamida sustituida" o "carbamato sustituido" se refieren a una amida, sulfonamida o carbamato, respectivamente, que tienen al menos un hidrógeno reemplazado por un grupo elegido de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido.

Una amida sustituida, por ejemplo, se refiere al grupo $-C(=O)NR^mR^n$ en el que R^m y R^n se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo

sustituido, siempre que al menos uno de R^m o Rⁿ sea un resto sustituido.

Una sulfonamida sustituida, por ejemplo, se refiere al grupo -SO₂NR^oR^p en el que R^o y R^p se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, siempre que al menos uno de R^o o R^p sea un resto sustituido.

- 5 Un carbamato sustituido, por ejemplo, se refiere al grupo -OC(=O)NR^qR^r en el que R^q y R^r se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido, siempre que al menos uno de R^q o R^r sea un resto sustituido.

El término "ureido" se refiere al grupo -NHC(=O)NH₂.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

- 10 Los términos "cicloalquilalquilo" o "cicloalquilalcoxi" se refieren a cicloalquilo o cicloalquilo sustituido enlazado a un alquilo o alquilo sustituido; o un alcoxi, respectivamente.

El término "nitro" se refiere al grupo -N(O)₂.

El término "tio" se refiere al grupo -SH.

- 15 El término "alquiltio" se refiere al grupo -SR^s en el que R^s es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "tioalquilo" se refiere al grupo -R^tS en el que R^t es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo -S(=O)₂R^u en el que R^u es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

- 20 El término "alquilsulfinilo" se refiere al grupo -S(=O)R^v en el que R^v es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "carboxi" se refiere al grupo -C(=O)OH.

Los términos "carboxialcoxi" o "alcoxicarboniloalcoxi" se refieren a un carboxi, o un alcoxicarbonilo, respectivamente, enlazado a un alcoxi.

- 25 El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)OR^w en el que R^w es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

El término "arilalcoxicarbonilo" se refiere a un arilo o arilo sustituido enlazado a un alcoxicarbonilo.

Los términos "alquilcarboniloxi" o "arilcarboniloxi" se refieren al grupo -OC(=O)R^x, en el que R^x es un alquilo o alquilo sustituido, o un arilo o arilo sustituido, respectivamente.

- 30 El término "carbamolio" se refiere a grupos -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^y, y/o -OC(=O)NR^yR^z, en los que R^y y R^z se seleccionan independientemente de alquilo y alquilo sustituido.

El grupo -NR⁶(C=O)R⁹ se refiere a un grupo en el que R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido, y R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, arilo y arilo sustituido.

- 35 El término "carbonilo" se refiere a un C(=O).

Los términos "alquilcarbonilo", "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo" "aminoalquilcarbonilo", o "arilaminocarbonilo" se refieren a un alquilo o alquilo sustituido; un amino; un alquilamino o alquilamino sustituido; un aminoalquilo o aminoalquilo sustituido; o un arilamino, respectivamente, enlazado a un carbonilo.

- 40 Los términos "aminocarbonilarilo" o "aminocarbonilalquilo" se refieren a un aminocarbonilo enlazado a un arilo o arilo sustituido; o un alquilo o alquilo sustituido, respectivamente.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo S(=O)₂.

El término "sulfinilo" se refiere a un S(=O).

El término "carboxialquilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido enlazado a un carboxi.

- 45 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son preferentes, aunque

otras sales también son útiles, por ejemplo, en el aislamiento o la purificación de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales pueden formarse tal como se conoce por parte de los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Tales sales pueden formarse tal como se conoce por parte de los expertos en la técnica.

Además, pueden formarse zitteriones ("sales internas").

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, ya sea en mezcla o en forma pura y sustancialmente pura. La definición de los compuestos de conformidad a la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Esta particularmente abarca las formas racémicas y los isómeros ópticamente aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diaestereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguida por cristalización.

Los compuestos de la fórmula I pueden también tener formas de profármacos. Ya que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseadas de farmacos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármacos. Así, se describen profármacos de los compuestos reivindicados en el presente documento, procedimientos de administración de los mismos y composiciones que contienen los mismos. Se pretende que "profármacos" incluya cualquier vehículo enlazado de forma covalente que libera un fármaco precursor activo de la presente invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, dando el compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y derivados de benzoato y alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la presente invención.

Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para los ejemplos de tales derivados de profármacos, ver:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, páginas 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, páginas 113-191 (1991); y
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

Los solvatos (por ejemplo hidratos) de los compuestos de la fórmula I también se divultan en el presente documento. Los procedimientos de solvatación se conocen, en general, en la técnica.

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

De conformidad con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I para su uso en procedimientos tal como se divultan en las reivindicaciones adjuntas.

El tratamiento antiproliferativo definido en el presente documento anteriormente puede aplicarse como una terapia única o puede involucrar, además del compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Tal tratamiento puede llevarse a cabo de manera simultánea, por administración secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles en combinación con agentes y tratamientos anticancerosos y citotóxicos conocidos, incluida la radiación. Si se formula como una dosis fija, tal combinación de productos puede usar los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosis descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis

aprobado. Los compuestos de fórmula I pueden usarse secuencialmente con agentes y tratamientos anticáncer o citotóxicos conocidos, incluida radiación cuando una formulación de combinación es inapropiada.

El término agente “anticanceroso” incluye cualquier agente conocido que sea útil para el tratamiento de cáncer, incluidos los siguientes: 17 α -etinilestradiol, diethylstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolido, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de metaloproteína de matriz; inhibidores VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (Avastin®) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, y CEP-7055; inhibidores HER1 y HER2, incluidos anticuerpos anti-HER2 (Herceptina); inhibidores EGFR, incluidos gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 y cetuximab; inhibidores Eg5, tales como SB-715992, SB-743921, y MKI-833; inhibidores pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, y GW-572016; inhibidores Src, por ejemplo, Gleevec® y dasatinib; Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifen; inhibidores MEK-1 quinasa, inhibidores quinasa MAPK, inhibidores PI3; inhibidores PDGF, tales como imatinib; agentes antiangiogenicos y antivasculares que, al interrumpir el flujo de sangre en tumores sólidos, vuelven a las células de cáncer quiescentes privándolas de su nutrición; castración, que vuelve los carcinomas dependientes de andrógeno no proliferativos; inhibidores del receptor y no receptor de tirosina quinasas; inhibidores de señal de integrina; agente que activa la tubulina tal como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metiltiometilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxicarbonilo-4-deacetyl-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonilo-paclitaxel, C-4 metilcarbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17 oxaciclo [14.1.0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxaciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos; inhibidores CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativos, epidifilotoxina, etoposido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecan, SN-38; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de respuesta biológicos; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas glutamina, por ejemplo, DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleótido de reductasa; inhibidores mTOR; y factores de crecimiento haemratopoyéticos.

Agentes citotóxicos adicionales incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalan, hexametil-melamina, tiotepa, citarabin, idatrexato, trimetrexato, dacarbazine, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolide, derivados de piridobenzoinol, interferones e interleucinas.

En el campo de la oncología médica es una práctica normal el uso de una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica, los componentes adicionales de tal tratamiento, además del tratamiento antiproliferativo definido en el presente documento anteriormente, pueden ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agentes terapéuticos:

- (i) agentes antioangiogénicos que actúan mediante mecanismos diferentes a aquellos definidos en el presente documento anteriormente (por ejemplo, linomida, inhibidores de integrina de la función $\alpha\beta3$, angiostatina, razoxano);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestogenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemastano), antihormona, antiprogestogenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida,acetato de ciproterona), agonista LHRH y antagonistas (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo, finasterido), inhibidores de farnesiltransferasa, agente anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de mataloproteínas tales como marimastat y inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, plaquetas derivadas del factor de crecimiento y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa); y
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metrotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, citosina arabinosida); antibióticos antitumorales intercalados (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotepa; agente antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca de tipo vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotera® (docetaxel) y agentes de microtúbulos más nuevos tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida, y análogos de eleuterobina; inhibidores de

topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tales como Velcade® (bortezomib).

5 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Tales compuestos de la invención se espera que sean útiles en una amplia diversidad de estados de enfermedades, incluidas cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluidos (pero sin limitación) los siguientes:

- 10 -carcinoma, incluidos los de la próstata, adreno-carcinoma ductal pancreático, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas y de tiroides;
- tumores del sistema central y sistema nervioso periférico, incluidos neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma y
- otros tumores, incluidos melanoma y mieloma múltiple.

15 Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que se caracterice por proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia de próstata benigna, poliposis de adenomatosis familiar, neuro-fibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis seguida de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica y enfermedad inflamatoria del intestino.

20 Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de la actividad de tirosina quinasa, tales como tumores de la próstata, colon, cerebro, de tiroides y pancreáticos. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas y sarcomas pediátricos. Por la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de esta invención, se reduce el desarrollo de los tumores en un huésped mamífero.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden también ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tales como leucemia mielogenosa aguda) que pueden asociarse con trayectorias de transducción de señal que operan a través de las quinasas tales como quinasas Flt-3 (quinasa-3 de tipo Fme), Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR y IGFR.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse de conformidad con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes con objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente refinadas y de buen sabor.

35 Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio en aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos aceptables y disolventes que pueden usarse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

45 La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el ingrediente activo está disuelto en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina. La solución aceitosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerina y se procesa para formar una microemulsión.

50 Las soluciones inyectables o microemulsiones pueden introducirse en la corriente sanguínea del paciente por inyección en embolada local. Alternativamente, esto puede ser ventajoso para administrar la solución o microemulsión de tal manera que pueda mantenerse una concentración constante en circulación constante del compuesto presente. Con objeto de mantener tal concentración constante, puede usarse un dispositivo de liberación intravenosa continua. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba intravenosa de modelo 5400 Deltec CADD-PLUS™.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de conformidad con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión que se han mencionado

anteriormente.

Cuando un compuesto de conformidad con la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente se determinará por parte del médico que prescribe, variando la dosificación generalmente de conformidad con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación usan los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosis prescrito anteriormente y el agente farmacéuticamente activo o tratamiento adicional dentro de su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I pueden administrarse antes o después de la administración de los agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos.

Los compuestos pueden administrarse en un intervalo de dosis de alrededor de 0,05 a 200 mg/kg/día, preferiblemente menos de 100 mg/kg/día, en una dosis única o en 2 a 4 dosis divididas.

Ensayos biológicos

A. Ensayo de Quinasa CDK 2/ciclina E

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (péptido de sustrato CDK2E fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de CDK2E, bacterialmente expresado, con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de reactivos en los ensayos es ATP, 30 µM; péptido FL, 1,5 µM; CDK2E, 0,2 nM; y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado, los valores de CI₅₀ se derivaron por análisis de regresión no lineal.

B.FLT3

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (péptido de sustrato FLT3 fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de FLT3 con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de reactivos en los ensayos es ATP, 200 µM; péptido FL, 1,5 µM; FLT3, 4,5 nM y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de CI₅₀ se derivaron por análisis de regresión no lineal.

C.GSK3-β

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (sustrato FL-GSK de péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35, β-glicerofosfato 25 mM y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de GSK3-β con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 30 µM; sustrato FL-GSK, 1,5 µM; His-GSK3B, 2,4 nM; y DMSO, 1,6 %.

D. Ensayo de Tirosina Quinasa del Receptor IGF1

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (péptido del sustrato IGF1R fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MnCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y

DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación del receptor IGF1 con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 25 µM; péptido FL, 1,5 µM; receptor IGF1, 14 nM; y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

Los compuestos descritos en el presente documento se probaron en el ensayo anterior. Se obtuvieron los siguientes resultados.

TABLA I

Cl ₅₀ (uM) de quinasa in vitro de IGF-1R	
Ejemplo	Cl ₅₀ (uM) de quinasa de IGF1R
6	0,043
10	3,166
23	1,757
41	0,122
42	0,170
44	0,098
47	0,361
55	0,072
56	2,840
57	1,522
58	0,174
59	0,880
65*	17,740
67	2,507
71	0,428
75	0,462
97	0,058
104	0,002
105	0,004
107	0,016
110	0,002
111	0,007
126	0,370
133	2,724
134	0,034
149	0,912
154	0,021
188	0,028
190	0,232
209	0,002
211	0,001
215	2,070
216	0,005
219	0,001
243	0,005

(continuación)

Cl ₅₀ (uM) de quinasa in vitro de IGF-1R	
Ejemplo	Cl ₅₀ (uM) de quinasa de IGF1R
254	0,001
255	0,000
256	0,002
259	0,002
287	0,003
288	0,001
293	0,002
294	0,005
301	0,002
317	0,014
318	0,003

* Ejemplo de referencia

E. Ensayo de Tirosina Quinasa del Receptor de Insulina

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido del sustrato InsR fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MnCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación del receptor de Insulina con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 25 μ M; péptido FL, 1,5 μ M; receptor de Insulina, 14 nM; y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (Cl₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de Cl₅₀ se derivaron por análisis de regresión no lineal.

F.JAK2

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adicionales de 15 μ l de enzima y sustratos (sustrato FL-JAK2 del péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35, β -glicerolfosfato 25mM y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de JAK2 activado con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 30 μ M; péptido FL-JAK2, 1,5 μ M; His-CDK5/p25, 2,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

G. Ensayo de Quinasa LCK

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido del sustrato LCK fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MnCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de LCK con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 3 μ M; péptido FL, 1,5 μ M; Lck, 1 nM; y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (Cl₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de Cl₅₀ se derivaron por análisis de regresión no lineal.

H.MapKapK2

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido de sustrato MK2 fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y

DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de MapKapK2 con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 1 μ M; péptido FL, 1,5 μ M; MapKapK2, 0,08 nM; Brij35, 0,015 % y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50 % de la actividad de quinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

I. Ensayo de cianasa Met

Las reacciones de quinasa consisten en 0,75 ng de GST-Met que expresa baculovirus, 3 ug de poli(Glu/Tyr) (Sigma), 0,12 μ Ci de 33P γ -ATP, ATP 1 μ M en 30 μ l de solución tampón de quinasa (TRIS-Cl 20 mM, MnCl₂ 5mM, 0,1mg/ml de BSA, DTT 0,5 mM). Las reacciones se incubaron durante 1 h a 30 °C y se detienen añadiendo ácido tricloroacético frío (TCA) hasta una concentración final del 8 %. Los precipitados TCA se recogieron en placas unifiltro GF/C usando un recogedor universal Filtermate y los filtrados se cuantificaron usando un contador de escintilación líquido de 96 pocillos TopCount. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a siete concentraciones, cada una por triplicado.

J. Ensayo p38alfa

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido del sustrato P38a fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de p38alfa activado con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 20 μ M; péptido FL, 1,5 μ M; p38alfa, 6 nM; y DMSO, 1,6 %.

K. Ensayo p38beta

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido del sustrato P38b fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de p38beta activado con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 20 μ M; péptido FL, 1,5 μ M; p38beta, 1 nM; y DMSO, 1,6 %.

L. Proteína Quinasa A

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido del sustrato PKA fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de Proteína Quinasa A con sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 20 μ M; péptido FL, 1,5 μ M; Proteína quinasa A 1 nM, y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

M. Proteína Quinasa C-alfa

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido del sustrato PKCa fluoresceinado y ATP) y

compuestos de prueba en solución tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició por la combinación de Proteína quinasa C-alfa con lípidos, sustratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó añadiendo 30 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando con las reacciones de control no de enzima para el 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para el 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 1 µM; péptido FL, 1,5 µM; proteína quinasa C-alfa, 1 nM; y DMSO, 1,6 %. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50 % de la actividad de quinasa (Cl₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores de Cl₅₀ se derivaron por análisis de regresión no lineal.

N. Ensayo de Quinasa TrkA

Las reacciones de quinasa consisten de 0,12 ng de baculovirus que expresan His-TrkA, 3 ug de poli(Glu/Tyr) (Sigma), 0,24 µCi de 33P γ-ATP, ATP 30 µM en 30 µl de solución tampón de quinasa (MOPS20 mM, MgCl₂ 10mM, EDTA 1mM, 0,015 % de Brij-35, 0,1 mg/ml de BSA, 0,0025 % de beta-mercaptopropionato). Las reacciones se incubaron durante 1 h a 30 °C y se detuvieron añadiendo ácido tricloroacético frío (TCA) hasta una concentración final del 8 %. Los precipitados TCA se recogieron en placas unifiltro GF/C usando un recogedor universal Filtermate y los filtrados se cuantificaron usando un contador de escintilación líquido de 96 pocillos TopCount. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (Cl₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a siete concentraciones, cada una por triplicado.

O. Ensayo de Quinasa TrkB

Reacciones de quinasa que consisten de 0,75 ng de baculovirus que expresan His-TrkB, 3 ug de poli(Glu/Tyr) (Sigma), 0,24 µCi de 33P γ-ATP, ATP 30 µM en 30 ml de solución tampón de quinasa (MOPS20 mM, MgCl₂ 10mM, EDTA 1mM, 0,015 % de Brij-35, 0,1 mg/ml de BSA, 0,0025 % de beta-mercaptopropionato). Las reacciones se incubaron durante 1 h a 30 °C y se detuvieron añadiendo ácido tricloroacético frío (TCA) hasta una concentración final del 8 %. Los precipitados TCA se recogieron en placas unifiltro GF/C usando un recogedor universal Filtermate y los filtrados se cuantificaron usando un contador de escintilación líquido de 96 pozos TopCount. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad de quinasa (Cl₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a siete concentraciones, cada una por triplicado.

P. Modelo de tumor IGF-1R Sal

Se extirpó un adenocarcinoma de glándula salivaria que se desarrolló espontáneamente en un ratón transgénico (MCI-19) y se cortó en fragmentos de aproximadamente 20 mg. Se implantaron fragmentos de tumor s.c. en la región torácica ventral de un grupo de seis ratones BALB/c nu/nu atípicos, hembras (Harley Sprague-Dawley, Indianapolis, IN), usando un trocar de calibre 13. Una vez estabilizada, la línea de tumor derivada de la glándula salivaria se designa IGF1R-Sal y se propagó como un xenoinjerto de tumor en ratones lampiños. Los tumores se pasan cada 2 semanas, en cuyo tiempo el tumor alcanza f500 hasta 1.000 mm³ en tamaño. Para estudios de tratamiento, los ratones lampiños que portan tumores IGF1R-Sal de aproximadamente 100 mm³ en tamaño se distribuyen en grupos de cinco para tratamiento con vehículo (80 % de polietilenenglicol 400 en agua) solo o el artículo de prueba. Los compuestos se administran ya sea en un programa a disposición (dosis orales con 8 horas de distancia) o en un programa de una vez al día oralmente (qd) durante 4 días consecutivos. Los tumores se midieron al inicio y al final del tratamiento. La actividad se midió como el % de inhibición del crecimiento de tumor (% de TGI). El % de TGI se determinó usando la siguiente fórmula $(C_t - T_t) / (C_t - C_0)$ en la que C_t se define como el tamaño de tumor medio del grupo de control al final del tratamiento, C₀ se define como el tamaño de tumor medio del grupo de control al inicio del tratamiento y T_t se define como el tamaño de tumor medio del grupo tratado al final del tratamiento.

Los compuestos descritos en la presente se probaron en el ensayo anterior. Se obtuvieron los siguientes resultados.

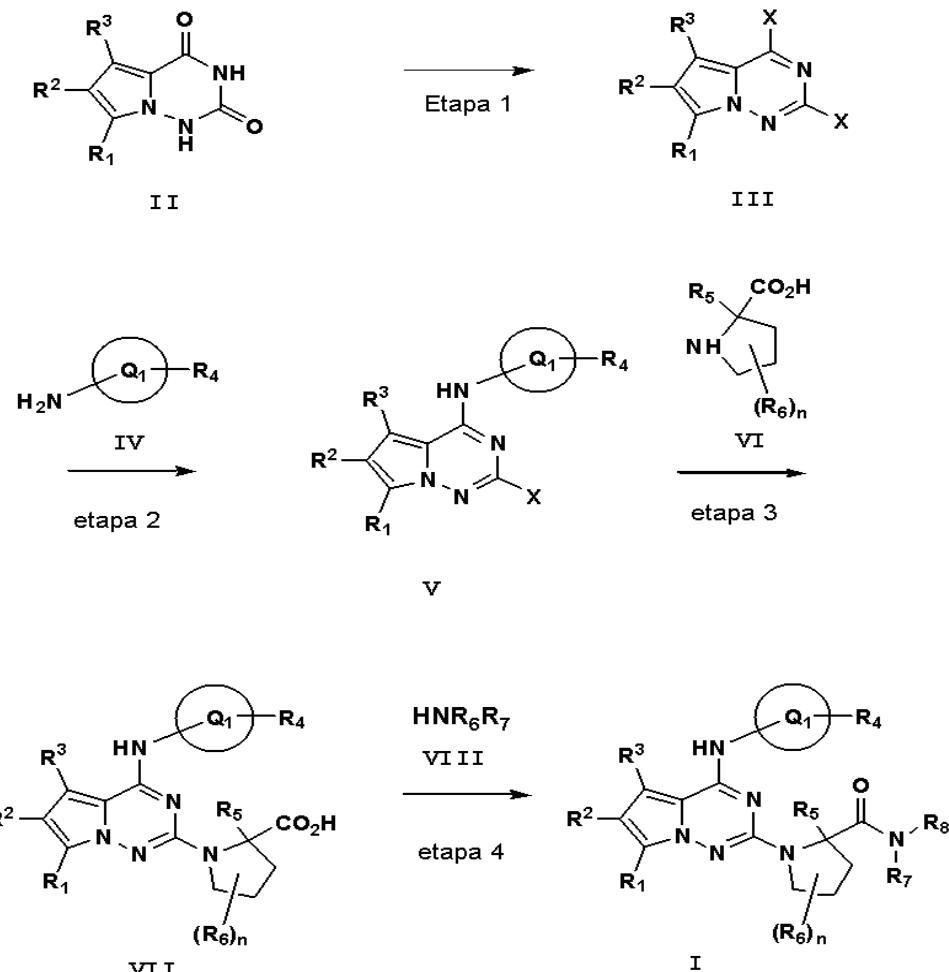
TABLA II

Eficacia <i>in vivo</i> en el modelo de tumor IGF-1R Sal			
Ejemplo	% de TGI de IGF-1R Sal	Dosis (mpk)	Esquema
3	80 %	6,25	qd
68	76 %	25	bid
85	76 %	25	bid
104	112 %	25	bid
107	107 %	25	bid
110	114 %	25	bid
111	80 %	25	bid
135	25 %	25	bid
194	52 %	25	bid
198	124 %	25	bid
206	111 %	50	qd
211	55 %	50	qd
213	116 %	50	qd
216	0 %	25	bid
217	0 %	25	bid
219	117 %	50	qd
227	115 %	50	qd
236	113 %	25	bid
243	21 %	50	qd
245	112 %	50	qd
254	114 %	25	qd
255	112 %	25	qd
256	119 %	50	qd
259	118 %	50	qd
287	119 %	50	qd
288	103 %	50	qd
293	46 %	50	qd
318	100 %	50	qd

Procedimientos de preparación

En general, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse de conformidad con el Esquema I y el conocimiento general de un experto en la técnica. Los tautómeros y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la Fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. En consecuencia, los compuestos de la actual invención pueden estar ya sea en forma libre o de hidrato, y pueden obtenerse por procedimientos ejemplificados en los siguientes Esquemas.

Esquema 1

**Etapa 1**

- 5 El compuesto **II** puede prepararse calentando una mezcla de la 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida apropiadamente sustituida con un reactivo, tal como, por ejemplo, cloroformiato de etilo y una base apropiada, tal como, por ejemplo, piridina en un disolvente, tal como, por ejemplo, dioxano. La pirrolotriazina-2,4-diona **II** resultante puede calentarse después con un agente halogenante, tal como, por ejemplo, oxicloruro de fósforo (X=Cl) u oxibromuro de fósforo (X=Br) en presencia de una base, tal como por ejemplo, diisopropiletilamina para dar el compuesto **III**.

Etapa 2

- 10 El compuesto **V** se produce tratando el compuesto **III** con un compuesto de amino apropiadamente sustituido **IV** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un disolvente, tal como, por ejemplo, alcohol isopropílico. Alternativamente, los procedimientos catalizados por metal de transición para la introducción del compuesto amino **IV** también se contemplan.

Etapa 3

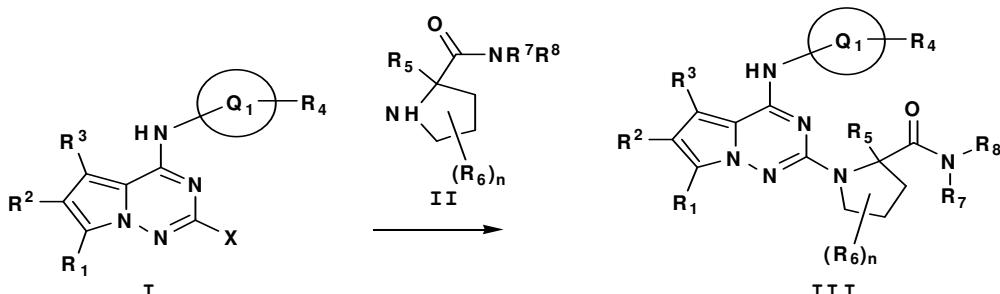
- 15 El compuesto **VII** se obtiene calentando el compuesto **V** con una prolina **VI** apropiadamente funcionalizada y bases, tal como, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso o butóxido terciario de potasio en disolventes orgánicos tal como, por ejemplo, dioxano o N-metilpirrolidinona a temperaturas elevadas o en un reactor de microondas. Alternativamente, los procedimientos catalizados por metal de transición para la introducción del compuesto amino **VI** también se contemplan en combinación con calor.

Etapa 4

El compuesto **I** se obtiene acoplando el ácido **VII** con una amina **VIII** usando reactivos que forman enlaces amida tales como, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrololidinofosfonio y una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida. Otro procedimiento involucra tratar el compuesto **VII** con dos o más equivalentes de un cloruro ácido tales como, por ejemplo, cloruro de pivaloilo

en presencia de dos o más equivalentes de una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona para generar una mezcla de intermediarios que reaccionarán con una sal de metal alcalino de una amina arilo o heteroarilo para dar el compuesto I. La última sal de metal alcalino puede generarse por la reacción de una amina de arilo o heteroarilo y un metal alcalino tal como, por ejemplo, cloruro de metil o isopropil-magnesio. Un 5 tercer procedimiento consiste en convertir el ácido a un éster de alquilo y hacer reaccionar el éster con una sal de metal alcalino de una amina de arilo o heteroarilo para dar el compuesto I. En aquellos ejemplos en los que R₆ es un grupo hidroxilo capaz de formar una lactona con el carbonilo ácido, tal como una lactona que podría formarse usando cualquier número de reactivos conocidos en la técnica para promover la lactonización, tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-étilcarbodiimida. Esta lactona podría convertirse 10 después en una hidroxilamida al hacer reaccionar la lactona con una sal de metal alcalino de un amina de arilo o heteroarilo para dar el compuesto I. Otras reacciones que forman enlace amida podrían usarse y son bien conocidas en la técnica, ver por ejemplo: "Principles of Peptide Synthesis," M. Bodanszky, 2da Edición, Springer-Verlag, 1993 y S.-Y. Han and Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volumen 60, página 2447.

Esquema 2



15

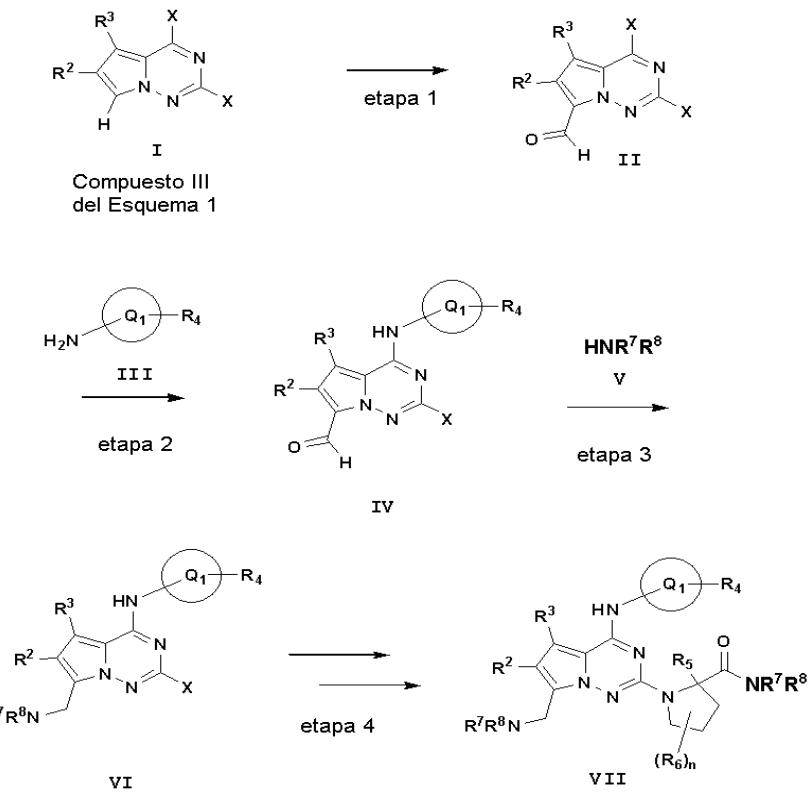
Compuesto V del Esquema 1

Compuesto I del Esquema 1

El compuesto I (V del Esquema 1) se calienta directamente con la pirrolidin carboxamida II sustituida del Esquema 2 para dar el compuesto III (I del Esquema 1). Alternativamente, los procedimientos catalizados por metal de transición para la introducción del compuesto II amino también se contemplarán en combinación con calor.

20

Esquema 3



Etapa 1

El compuesto **III** del **Esquema 1**, en el que R^1 es H, puede convertirse en el aldehído **II** del **Esquema 3** calentando con un reactivo Vilsmeier, tal como el que se genera a partir de dimetilformamida y oxicloruro de fósforo, seguido por hidrólisis.

5 Etapa 2

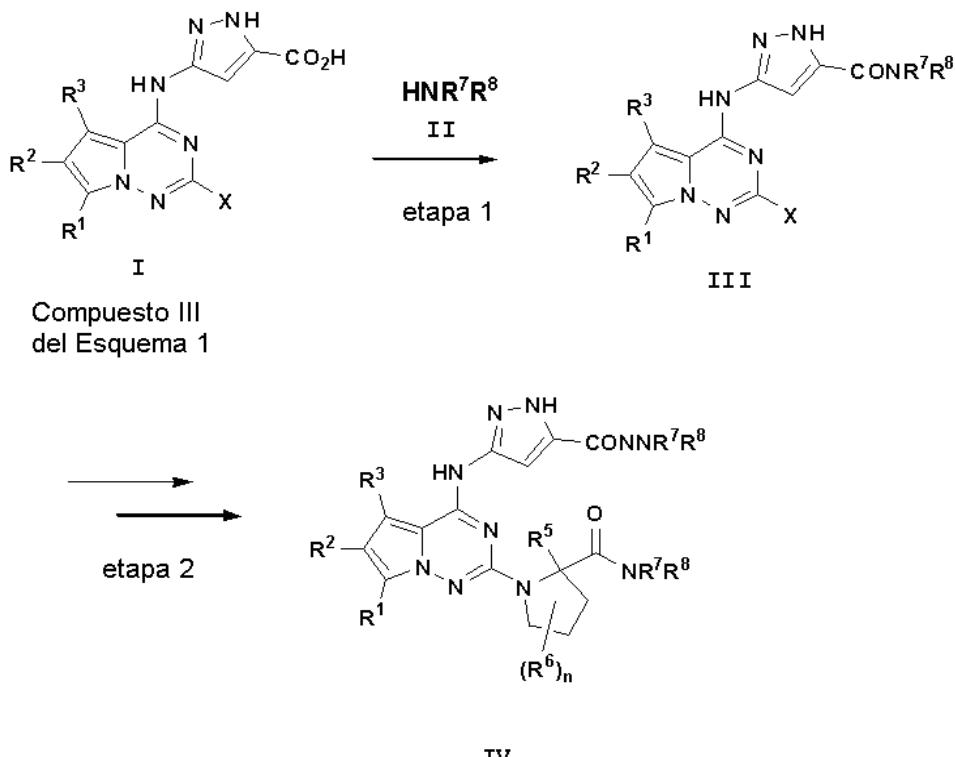
El compuesto **II** del **Esquema 3** se convierte en el compuesto **IV** por reacción con un derivado amino apropiadamente sustituido **III** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un disolvente, tal como, por ejemplo, alcohol isopropílico.

Etapa 3

- 10 El compuesto **IV** se hace reaccionar con un compuesto **V** amino en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y un catalizador tal como ácido acético en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano para dar el compuesto **VI** del Esquema 3.

Etapa 4

- 15 El compuesto **VI** se convierte en el compuesto **VII** usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el **Esquema 1** o 2.

Esquema 4**Etapa 1**

- 20 El compuesto **III** del **Esquema 1** en el que Q^1R^4 es un ácido 5-pirazolcarboxílico se convierte en la 5-pirazolcarboxamida **III** del **Esquema 4** por tratamiento con la amina **II** y reactivos tales como, por ejemplo, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (EDCI) y una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). Otros reactivos que forman enlace amida podrán usarse y son bien conocidos en la técnica, ver por ejemplo: "Principles of Peptide Synthesis," M. Bodanszky, 2da Edición, Springer-Verlag, 1993 y S.-Y. Han y Y.-A. Kim, *Tetrahedron*, 2004, volumen 60, página 2447.

Etapa 2

El compuesto **III** del **Esquema 4** se convierte al compuesto **IV** usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el **Esquema 1** o 2.

Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Se deberá entender que estos ejemplos se dan a manera de ilustración solamente.

5 Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C) a menos de que se indique lo contrario en el presente documento.

Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua en atmósfera de nitrógeno seco o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se llevaron a cabo en un evaporador rotatorio a presión reducida. Los reactivos comerciales se usan tal como se reciben sin purificación adicional. Los disolventes fueron grados comercialmente anhidros y se usaron sin secado adicional o purificación. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0,040-0,060 mm) o usando un sistema Biotage Horizon™ HPFC™.

10 Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: HCl: ácido clorhídrico, TFA: ácido trifluoroacético, CH₃CN: acetonitrilo, MeOH: metanol, MgSO₄: sulfato de magnesio, NaHCO₃: bicarbonato de sodio, DMA: dimetilamina, Cs₂CO₃: carbonato de cesio, POCl₃: oxicloruro de fósforo, EtOH: etanol, CH₂Cl₂: diclorometano, NMP: 1-metil-2-pirrolidinona, DMF: N,N-dimetilformamida, Bn: bencilo, Me: metilo, Et: etilo, min: minuto(s), h o hr(s): 15 hora(s), L: litro, ml: millilitro, µl: microlitro, g: gramo(s), mg: milligramo(s), mol.: moles, mmol: millimole(s), meq.: milliequivalente, T.A. o t.a.: temperatura ambiente, ret. t.: Tiempo de retención HPLC (minutos), sat o sat'd: saturado, aq.: acuoso, CCD: cromatografía de capa delgada, HPLC: cromatografía líquida de alta resolución, RP HPLC: HPLC de fase inversa, Prep HPLC: HPLC preparativa de fase inversa, CL/EM: cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masa, EM: espectrometría de masa, RMN: resonancia magnética nuclear, y p.f.: punto de fusión.

20

Los compuestos con un hidrógeno epimerizable en la posición C-2 del anillo de prolina se obtienen como una mezcla de enantiómeros que pueden separarse usando cromatografía de fluido supercrítico quiral.

Condiciones HPLC para los ejemplos 1 a 103:

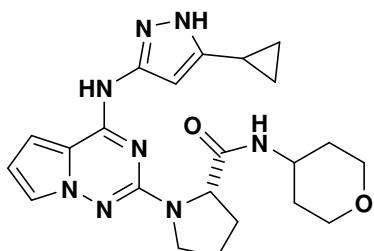
25 Al menos de que se indique lo contrario en el presente documento, los tiempos de retención HPLC de fase inversa analíticos (tiempo de retención) se obtuvieron usando una columna Phenomenex S10 3,0 x 50 mm con un caudal de 4 ml/min y 2 min de elución de gradiente lineal partiendo del 100 % del disolvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) y el 0 % de disolvente B, y finalmente con el 100 % de disolvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) y el 0 % de disolvente A). La detección UV se realizó a 220 nm.

30 La HPLC de fase inversa preparativa (RP) se llevó a cabo con una elución de gradiente lineal usando mezclas de solución tampón H₂O/MeOH con el 0,1 % de ácido trifluoroacético y detección a 220 nm o 254 nm en una de las siguientes columnas: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (caudal = 9 ml/min), o YMC S10 ODS 50 x 500 mm (caudal = 50 ml/min), o YMC S10 ODS 30 x 500 mm (caudal = 20 ml/min).

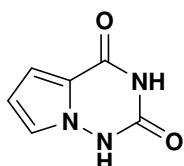
35 Todos los productos finales se caracterizaron por RMN de ¹H, COSY RMN, RP HPLC, ionización de electropulverización (ESI EM) o ionización a presión atmosférica (API EM) espectrometría de masa. El espectro de RMN de ¹H se obtiene en ya sea un instrumento de 500, 400 o 300 MHz Bruker. El espectro de RMN de ¹³C se registró a 100 o 125 MHz. Las resistencias de campo se expresaron en unidades de δ (partes por millón, ppm) relativas a los picos del disolvente, y las multiplicidades del pico se designaron como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes, dm, doblete de multipletes; t, triplete; c, cuarteto; s ancho, singlete ancho; m, multiplete.

Ejemplo 1

40 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidina-2-carboxamida

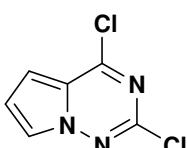


1A. Pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4(1H,3H)-diona



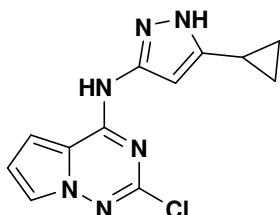
- Se añadió cloroformiato de etilo (4,9 ml, 51 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida (5,85 gm, 46,7 mmol, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, 31, 781) y piridina seca (4,2 ml, 51 mmol) en dioxano seco (48 ml) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. Esto se calentó a reflujo durante 1 h y después el disolvente se eliminó. El residuo se calentó a 155 °C durante 17 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Esto se trituró con metanol y el sólido se recogió por filtración y se lavó con metanol frío para dar el producto, 4,43 gm (63 % de rendimiento): EM: 152 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 0,36 min (columna YMC Xterra S7 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

1B. 2,4-Dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina



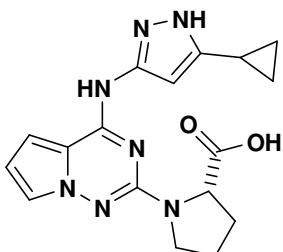
- Una mezcla de **1A** (4,7 gm, 31,1 mmol), oxícloruro de fósforo (8,81 ml, 3 equiv) y diisopropiletilamina (10,8 ml, 2 equiv) en tolueno en un recipiente a presión se calentó a 125 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en una solución acuosa saturada enfriada en hielo de NaHCO₃ con agitación. Despues de 10 min, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó. La cromatografía de columna en gel de sílice (elución con DCM) proporcionó el producto como un sólido, 4,25 g (81 % de rendimiento): EM: 187,9 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,63 min (Columna YMC Xterra S5, 4,6 x 50 mm, gradiente de 2 min, 5 ml/min).

1C. 2-Cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



- Una mezcla de **1B** (977 mg, 5,2 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (640 mg, 1 equiv) y diisopropiletilamina (1,54 ml, 1,7 equiv) en alcohol isopropílico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recogió por filtración (1,18 gm, 83 % de rendimiento): EM: 275 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,56 min.

1D. Ácido (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



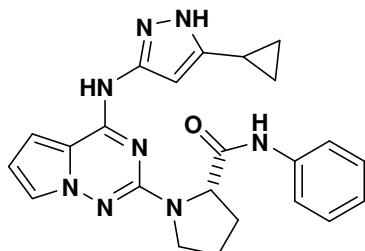
- Una mezcla de **1C** (1,38 gm, 5,0 mmol), diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmol) y S-prolina (2,88 gm, 25 mmol, disuelta en una solución acuosa de NaOH (5 ml, 5,0 N, 25 mmol)) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó en un reactor de microondas (sintetizador Smith de Persona Chemistry) a 150 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo y después se acidificaron con una solución de HCl acuosa 1,0 N para dar un precipitado. Este se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 1,66 gm (94 % de rendimiento) del producto: EM: 354 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,52 min.

1E.

5 Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (52 mg, 0,10 mmol) a una solución agitada de diisopropiletilamina (0,47 ml, 0,27 mmol), **1D** (35 mg, 0,10 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (21 mg, 0,20 mmol) en dimetilformamida seca (0,15 ml). La reacción se agitó durante la noche y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción bruta. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó el 1,23 mg (53 % de rendimiento): EM: 437 ($M+H$)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,43 min.

Ejemplo 2

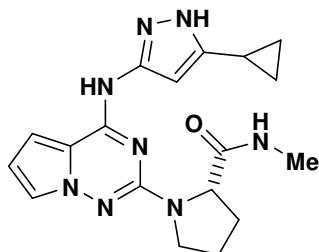
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida



10 Se añadió diisopropiletilamina (0,118 ml, 0,675 mmol) a una mezcla agitada de **1D** (100 mg, 0,25 mmol), anilina (47 mg, 0,50 mmol) y PyBOP (130 mg, 0,25 mmol) en dimetilformamida seca (0,30 ml). La reacción se agitó durante la noche y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción bruta. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron en un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó 2,45 mg (42 % de rendimiento): EM: 429 ($M+H$)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,57 min.

Ejemplo 3

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida

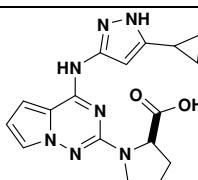
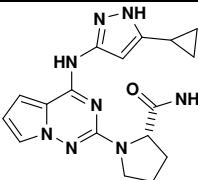
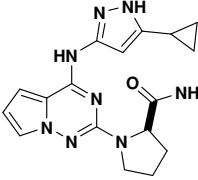
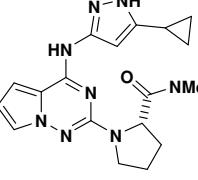
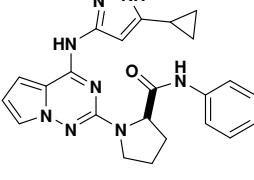


20 Una mezcla de **1C** (45 mg, 0,164 mmol) y (S)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (135 mg, 1,06 mmol) se calentó en un tubo sellado durante 3 h a 130 °C. Después de enfriar, esta se disolvió en metanol y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó 3 (34 mg, 57 % de rendimiento): EM: 367 ($M+H$)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,35 min (columna Phenomenex-Luna S10 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min, 4 ml/min).

Ejemplos 4 hasta 37

30 La tabla 1 contiene los ejemplos 4 a 37, que se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos 1 a 3.

TABLA 1

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
4	 <p>Ácido (R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico</p>	1,45	354
5	 <p>((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,34	353
6	 <p>(R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,31	353
7	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,39	381
8	 <p>(R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,60	429

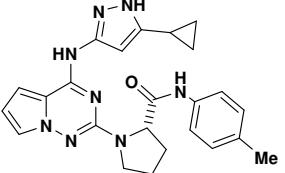
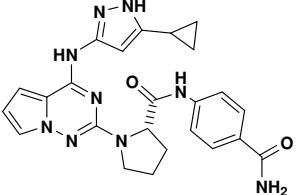
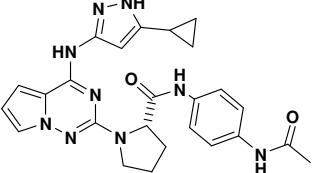
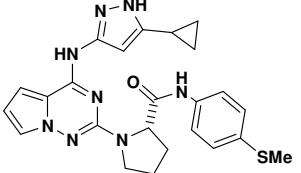
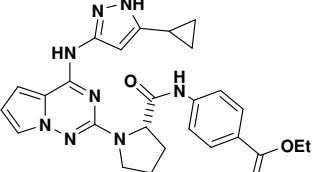
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
9	<p>(S)-N-cilbencil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,53	443
10	<p>(R)-N-bencilbencil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,53	443
11	<p>(S)-N-(4-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,73	463
12	<p>(S)-N-(3-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,76	463
13	<p>(S)-N-ciclopentilpentil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,63	421

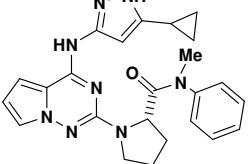
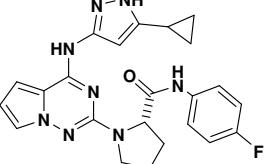
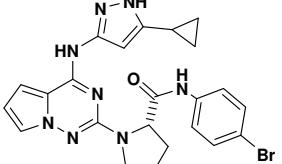
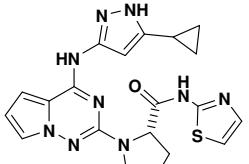
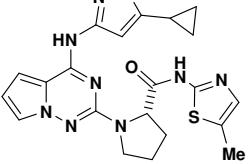
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
14	<p>(S)-N-ciclohexil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,70	435
15	<p>(S)-N-terc-butil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,62	409
16	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-neopentilpentilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,67	423
17	<p>(S)-N-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,81	463
18	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-o-tolitolipirrolidina-2-carboxamida</p>	1,64	443

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
19	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-p-tolilolipirrolidina-2-carboxamida</p>	1,69	443
20	 <p>(S)-N-(4-icarbamoilfenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,43	472
21	 <p>(S)-N-(4-acetamidofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,47	486
22	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-(metiltio)fenil)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,74	475
23	 <p>4-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)benzoato de ((S)-etilo)</p>	1,75	501

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
24	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metil-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,67	443
25	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,62	447
26	 <p>(S)-N-(4-bromofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,98	508
27	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,53	436
29	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,59	450

(continuación)

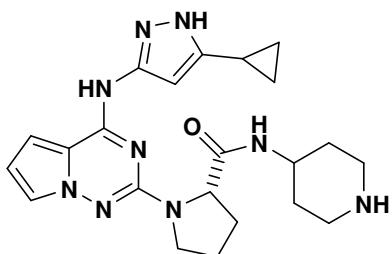
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
30	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,48	430
31	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,49	448
32	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,29	450
33	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,31	478
34	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1,4-cis)-4-hidroxiciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,38	451

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(M+H)^+$
35	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1,4-trans)-4-hidroxiciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,42	451
36	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-quinuclidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,46	462
37	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-quinuclidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,47	462

Ejemplo 38

5 **(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida**



Se añadió PyBOP (52 mg, 0,10 mmol) a una solución agitada de diisopropiletilamina (0,047 ml, 0,27 mmol), **1D** (35 mg, 0,10 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,20 mmol) en dimetilformamida seca (0,15 ml). La reacción se agitó durante la noche y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción bruta. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó 4-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo: EM: 536 ($M+H$)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,72 min. Este se trató con una mezcla de diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) durante 1,5 h a 0 °C. Los disolventes se eliminaron y el producto se aisló por HPLC

preparativa. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó el producto, 9,7 mg (22 % de rendimiento): EM: 436 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,27 min.

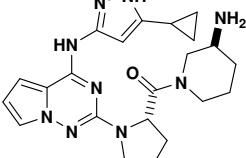
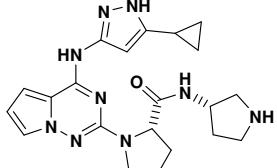
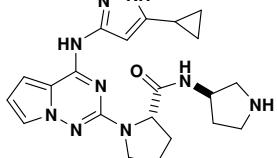
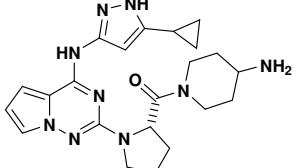
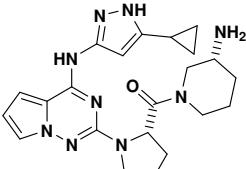
5 Ejemplos 39 a 60

La tabla 2 contiene los ejemplos 39 a 60, que se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo 38.

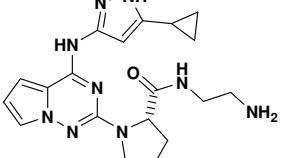
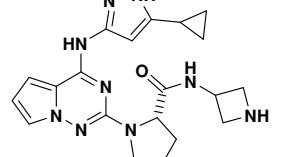
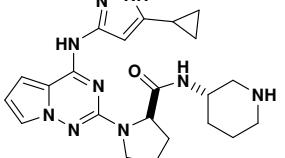
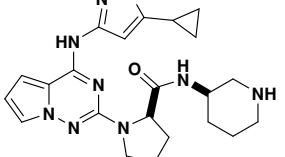
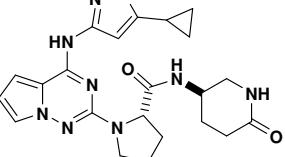
TABLA 2

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H)
39	<p>(S)-N-((1,4-cis)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,42	450
40	<p>(S)-N-((1,4-trans)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,32	450
41	<p>(S)-3-aminopirrolidin-1-il((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,21	422
42	<p>(R)-3-aminopirrolidin-1-il((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,18	422

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H)
43	 <p>(S)-3-aminopiperidin-1-il((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,24	436
44	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,26	422
45	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,26	422
46	 <p>(S)-(4-aminopiperidin-1-il)(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,15	436
47	 <p>(R)-3-aminopiperidin-1-il((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,26	436

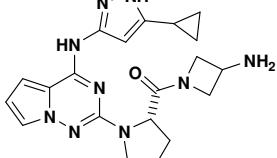
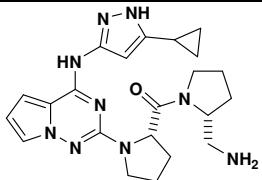
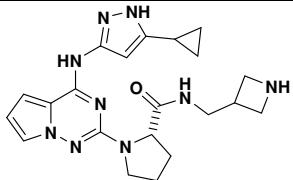
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H)
48	 <p>(S)-N-(2-aminoethyl)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,24	396
49	 <p>(S)-N-(azetidin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,24	408
50	 <p>(R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,29	436
51	 <p>(R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,45	436
52	 <p>((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-6-oxopiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,33	450

(continuación)

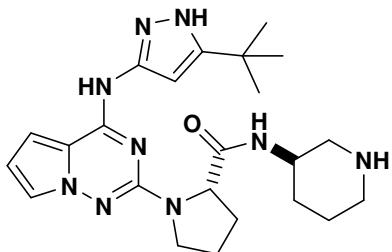
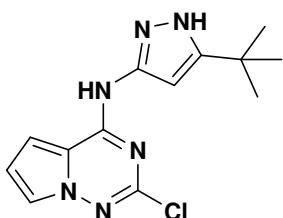
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H)
53	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-6-oxopiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,36	450
54	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,29	436
55	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,33	436
56	<p>(S)-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)(1,4-diazepan-1-il)metanona</p>	1,35	436
57	<p>(S)-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)(piperazin-1-il)metanona</p>	1,33	422

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H)
58	 <p>(S)-(3-aminoazetidin-1-il)(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,30	408
59	 <p>(R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona</p>	1,55	436
60	 <p>(S)-N-(azetidin-3-ililmetil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,27	422

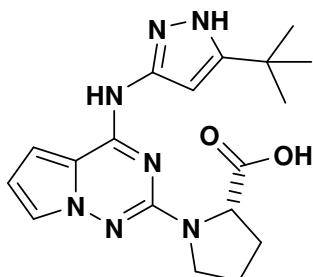
Ejemplo 61

5 (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida

**61A.N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina**

El compuesto se preparó a partir de 5-terc-butil-1H-pirazol-3-amina y **1B** como se ha descrito para **1C**: EM: 291 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,61 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 30 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

61B. Ácido (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



5

El compuesto se preparó a partir de (S)-prolina y **61A** como se ha descrito para **1D**: EM: 370 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,34 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 30 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

Se añadió PyBOP (371 mg, 0,10 mmol) a una solución agitada de **61B** (0,25 gm, 0,68 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0,27 gm, 1,35 mmol) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmol) en dimetilformamida seca (1,5 ml) a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se diluyó con metanol y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción bruta. El disolvente se eliminó de las fracciones de HPLC que contenían 3-((S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y el residuo se trató con una solución 5,0 N de HCl en metanol durante 1 h a temperatura ambiente. Después de HPLC preparativa, las fracciones que contenían el producto desprotegido se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um y se purgaron con metanol. La elución con una solución 2 N de amoniaco en metanol, seguida por la eliminación de los disolventes proporcionó **61** (175 mg, 57 % de rendimiento): EM: 452 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,35 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

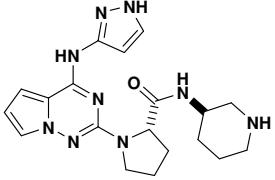
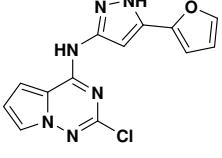
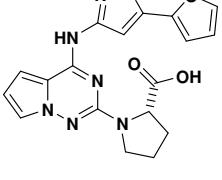
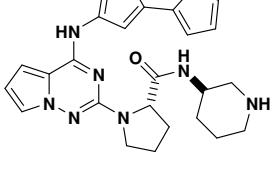
Ejemplos 62 a 67

20 La tabla 3 contiene los ejemplos **62** hasta **67** los cuales se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo **61**.

TABLA 3

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
62 NO ES PARTE DE LA INVENCIÓN	 2-cloro-N-(1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	2,47 ^a	235
63	 Ácido (S)-1-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	1,64 ^a	314

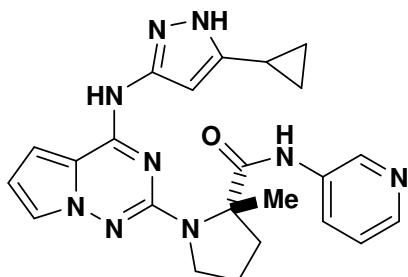
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
64	 <p>(S)-1-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,30 ^a	396
65 NO ES PARTE DE LA INVENCIÓN	 <p>2-cloro-N-(5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina</p>	2,92 ^a	301
66	 <p>Ácido (2S)-1-(4-(5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico</p>	2,28 ^a	380
67	 <p>(S)-1-(4-(5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,84 ^a	462

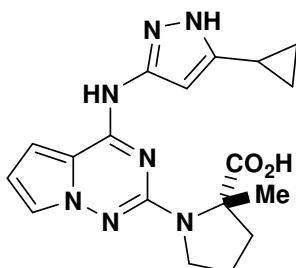
^a Columna Phenomenex-luna S10 4,6 x 30 mm; gradiente de 3 min a 4 ml/min

Ejemplo 68

5 ((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



68A. Ácido (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



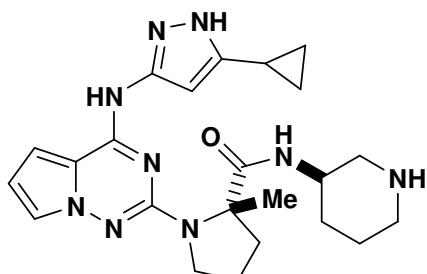
5 Una solución de ácido 1(S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (94 mg, 0,732 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (0,73 ml, 4 equiv, 1,0 M en MeOH) en un vial se dispuso a alto vacío para eliminar MeOH. Se añadieron **1C** (50 mg, 0,183 mmol) y carbonato de potasio (25 mg, 1 equiv) y el vial se selló y se calentó a 160 °C durante 2,5 días. Después de enfriar, la reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua y el pH de las fases acuosas combinadas se ajustó a 3 con HCl 6,0 N acuoso. Esto dio un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El ácido **68A** se obtuvo como un sólido, 34 mg (51 % de rendimiento): EM: 368 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,50 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

10 Se añadió diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,8 mmol) a una solución agitada de **68A** (500 mg, 1,36 mmol), 3-amino-piridina (640 mg, 6,8 mmol) y HATU (776 mg, 2,04 mmol) en NMP seco (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45 °C durante 18 h. Se añadieron otros 776 mg de HATU y 1,2 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó a 60 °C durante 48 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (82 mg, 14 % de rendimiento): EM: 444 (M+H)+.

15 RMN de ^1H (CD₃OD, 500MHz, δ) 8,64 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,20 (dd, 1H, J = 1,2, 4,9 Hz), 7,91 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 1,5, 2,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 4,9, 8,4 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 1,5, 4,3 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 2,5, 4,3 Hz), 6,14 (ancho, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (dt, 1H, J = 10,7, 7,0 Hz), 2,48 (dt, 1H, J = 11,5, 6,8 Hz), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,69 (m, 1H).

Ejemplo 69

20 **(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**

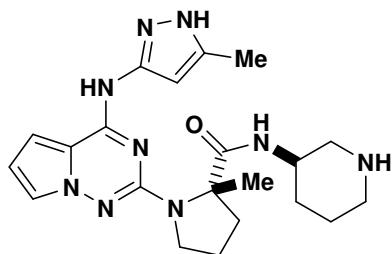


25 Se añadió diisopropiletilamina (0,040 ml, 0,26 mmol) a una solución agitada de **68A** (70 mg, 0,19 mmol), 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (38 mg, 0,19 mmol) y HATU (79 mg, 0,21 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 h, este se diluyó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano, se lavó con agua (3 veces) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación de los disolventes seguida por cromatografía radial (placa de gel de sílice eluida con mezclas de hexano que contenían el 50 y después el 75 % de hexano)

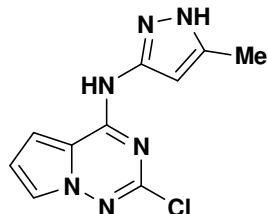
proporcionó 3-((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite (41 mg, 48 % de rendimiento): EM: 550 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,72 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min). Este se trató con una mezcla 1:1 (4 ml) de ácido trifluoroacético y diclorometano a temperatura ambiente durante 0,5 h. Los disolventes se eliminaron y el residuo se disolvió en metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um y después se purgaron con metanol. La base libre del **69** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó **69** (18 mg, 54 % de rendimiento): EM: 452 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,35 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

Ejemplo 70

(S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida

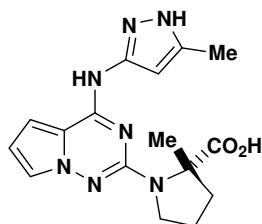


15 **70A. 2-Cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina**



Este se preparó a partir de **1B** y 5-metil-1H-pirazol-3-amina como se ha descrito para **1C**: EM: 249 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,04 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

70B. Ácido (S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



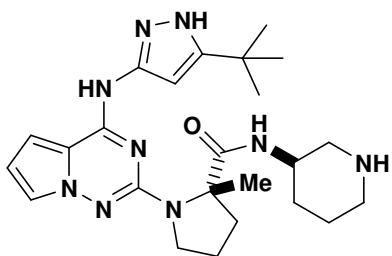
20

Este se preparó a partir de **70A** y ácido 1(S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico según el procedimiento descrito para **68A**: EM: 341 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2,00 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 30 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

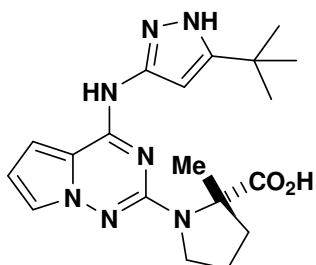
25 El compuesto **70** se preparó a partir de **70B** y 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo según el procedimiento descrito para **69**: EM: 425 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,68 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

Ejemplo 71

(S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



71A. Ácido (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



5 El compuesto **71A** se preparó a partir de **61A** y ácido 1(S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico según el procedimiento descrito para **68A**: RMN de ^1H (500 MHz, MeOH-D4) δ 1,38 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 6,46 (s ancho, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,35 (s ancho, 1H).

10 El compuesto **71** se preparó a partir de **71A** y 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo según el procedimiento descrito para **69**: EM: 466 ($\text{M}+\text{H})^+$; Tiempo de retención HPLC: 2,33 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

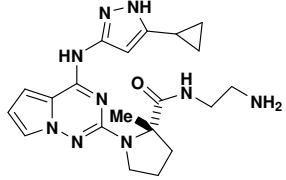
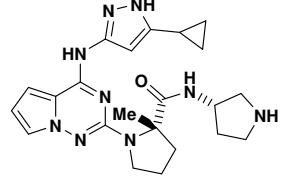
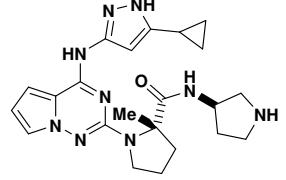
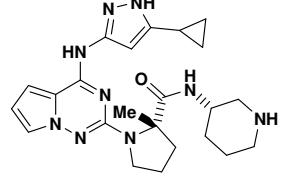
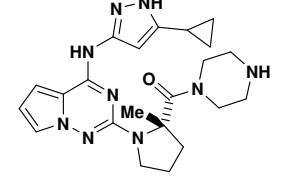
Ejemplos 72 a 87

Los ejemplos **72** a **87** se representan en la **tabla 4** y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en los ejemplos **68** a **71**.

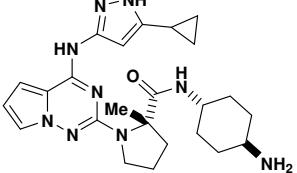
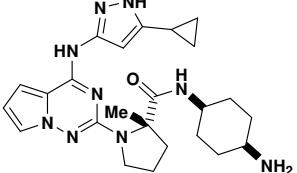
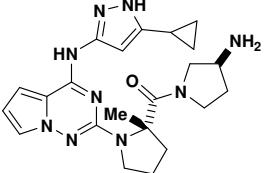
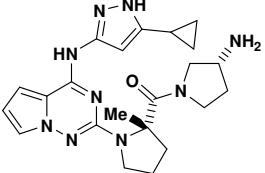
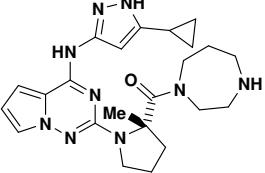
TABLA 4

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	$(\text{M}+\text{H})^+$
72	 (S)-N-(azetidin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1,99 ^a	422

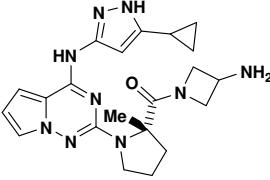
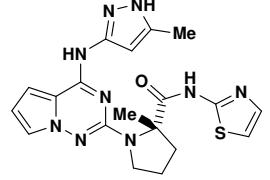
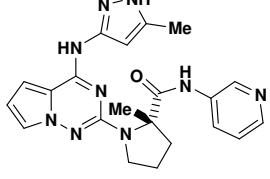
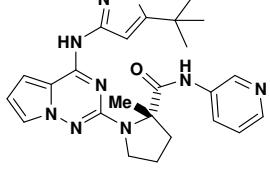
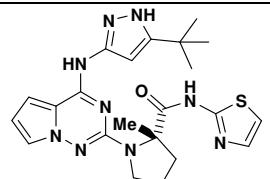
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
73	 <p>(S)-N-(2-aminoethyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidina-2-carboxamide</p>	2,00 ^a	410
74	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methyl-N-((S)-pyrrolidin-3-il)pyrrolidina-2-carboxamide</p>	2,04 ^a	436
75	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methyl-N-((R)-pyrrolidin-3-il)pyrrolidina-2-carboxamide</p>	2,01 ^a	436
76	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methyl-N-((S)-piperidin-3-il)pyrrolidina-2-carboxamide</p>	2,01 ^a	450
77	 <p>(S)-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidin-2-il)(piperazin-1-il)metanona</p>	2,31 ^a	436

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
78	 <p>(S)-N-((1,4-trans)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidina-2-carboxamide</p>	1,71	464
79	 <p>(S)-N-((1,4-cis)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidina-2-carboxamide</p>	1,71	464
80	 <p>((S)-3-aminopyrrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidin-2-il)metanona</p>	2,31 ^a	436
81	 <p>((R)-3-aminopyrrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidin-2-il)metanona</p>	2,29 ^a	436
82	 <p>(S)-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidin-2-il)(1,4-diazepan-1-il)metanona</p>	2,05 ^a	450

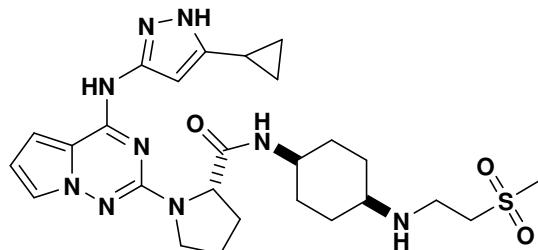
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
83	 <p>(S)-3-aminoazetidin-1-il)(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)metanona</p>	1,99 ^a	422
84	 <p>(S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	2,39 ^a	424
85	 <p>(S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,82 ^a	418
86	 <p>(S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	2,25 ^a	460
87	 <p>(S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	2,74 ^a	466

^a Columna Phenomenex-luna S10 4,6 x 30 mm; gradiente de 3 min a 4 ml/min.

Ejemplo 88

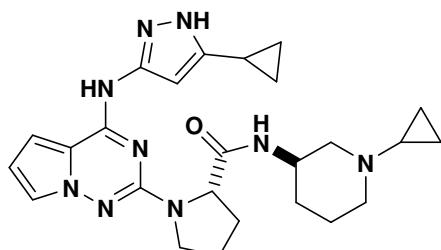
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1s,4R)-4-(2-(metilsulfonilo)etilamino)ciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida



- 5 Una mezcla de (S)-N-((1,4-cis)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida 39 (9,6 mg, 0,021 mmol), metilvinilsulfona (6,0 mg, 0,057 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **88** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **88** (4,5 mg, 38 % de rendimiento): EM: 556 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,28 min.
- 10

Ejemplo 89

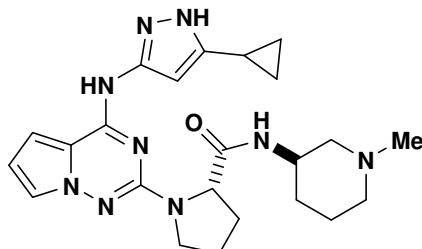
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



- 15 Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (88 mg, 0,20 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,140 ml, 0,80 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,50 ml, 1,0 N en tetrahidrofurano, 0,50 mmol) y ácido acético (0,36 ml, 10 % en metanol, 0,60 mmol) en metanol (3,0 ml) se calentó a 55 °C durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción. Los disolventes se eliminaron de las fracciones deseadas y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **89** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **89** (60 mg, 62 % de rendimiento): EM: 476 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,29 min.

Ejemplo 90

- 25 **(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**

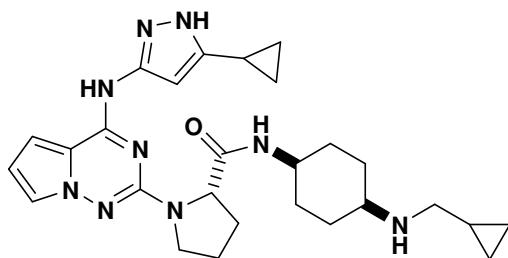


- 30 Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (20 mg, 0,046 mmol), formaldehído (0,016 ml, solución al 37 % en peso en agua), ácido acético (0,070 ml, solución al 10 % en metanol, 0,14 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,15 ml, 1,0 N en tetrahidrofurano, 0,12 mmol) en metanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los disolventes se eliminaron de las fracciones deseadas. El

residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **90** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **90** (17 mg, 84 % de rendimiento): EM: 450 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,25 min.

5 **Ejemplo 91**

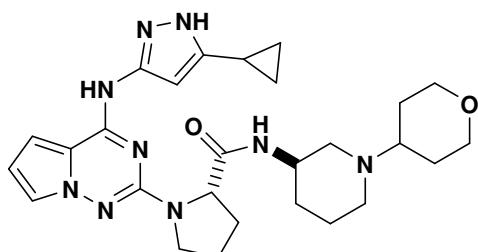
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1s,4R)-4-(ciclopropilmethylamino)ciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida



10 Una mezcla de (S)-N-((1,4-cis)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida **39** (9,0 mg, 0,020 mmol), ciclopropancarboxialdehído (0,005 ml, 0,067 mmol), ácido acético (0,024 ml, solución al 10 % en metanol, 0,040 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,040 ml, 1,0 N en tetrahidrofurano, 0,040 mmol) en metanol (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los disolventes se eliminaron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **91** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **91** (6,2 mg, 49 % de rendimiento): EM: 504 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,33 min.

15 **Ejemplo 92**

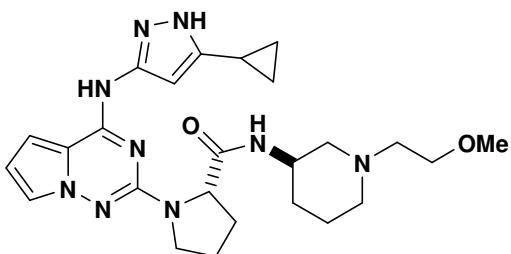
20 **(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



25 Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida **54** (65,0 mg, 0,15 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,030 ml, 0,30 mmol), ácido acético (0,18 ml, solución al 10 % en metanol, 0,30 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,38 ml, 1,0 N en tetrahidrofurano, 0,38 mmol) en metanol (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los disolventes se eliminaron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **92** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **92** (51 mg, 66 % de rendimiento): EM: 520 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 1,55 min.

30 **Ejemplo 93**

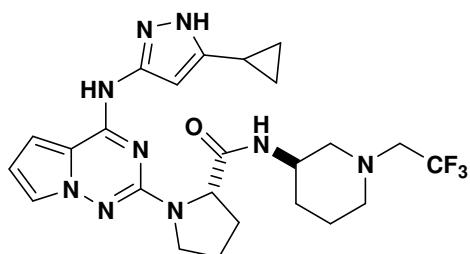
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietiletil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida **54** (44,0 mg, 0,10 mmol), 2-bromoetilmetyléter (0,028 ml, 0,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,30 mmol) en metanol (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los disolventes se eliminaron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **93** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **93** (28 mg, 57 % de rendimiento): EM: 494 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC 1,42 min.

10 Ejemplo 94

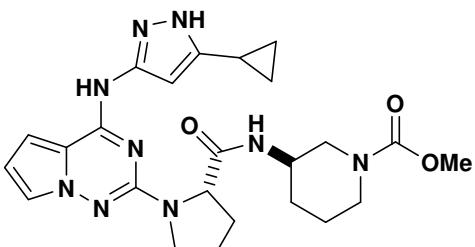
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2,2,2-trifluoroetiletil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida **54** (22,0 mg, 0,051 mmol), triflato de (2,2,2-trifluoroetiletil)-fenilyodonio (22 mg, 0,051 mmol, Tetrahedron Letters, 1994, volumen 35, página 8015) y 2,4,6-colidina (0,018 ml, 0,15 mmol) en diclorometano seco (0,5 ml) en atmósfera de hidrógeno seco se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Después de la eliminación de los disolventes de las fracciones deseadas, el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **94** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **94** (5 mg, 18 % de rendimiento): EM: 518 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,50 min.

Ejemplo 95

3-((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-metilo

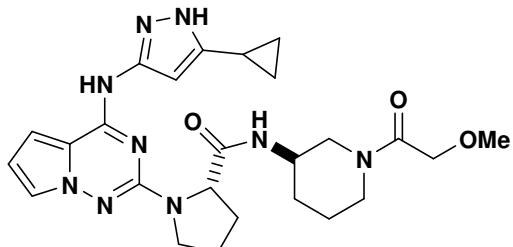


Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida **54** (44,0 mg, 0,10 mmol), cloroformiato de metilo (0,014 ml, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,20 mmol) en metanol (1,0 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa. Después de la eliminación de los disolventes de las fracciones deseadas, el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y **95** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en

metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **95** (34 mg, 68 % de rendimiento): EM: 494 ($M+H$)+; Tiempo de retención HPLC: 1,62 min.

Ejemplo 96

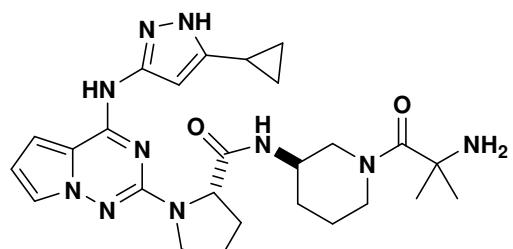
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxiacetyl)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida **54** (31,0 mg, 0,07 mmol) y trietiletilamina (0,020 ml, 0,14 mmol) en metanol (1,0 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2-metoxiacetilo (0,070 ml, solución al 10 % en cloruro de metileno seco, 0,08 mmol) con agitación. Después de 1 h, el producto se aisló por HPLC preparativa. Después de la eliminación de los disolventes de las fracciones deseadas, el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se purgó con metanol y la base libre del **96** se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **96** (34 mg, 68 % de rendimiento): EM: 508 ($M+H$)+; Tiempo de retención HPLC: 1,74 min.

Ejemplo 97

(S)-N-((R)-1-(2-amino-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



Se añadió PyBOP (44 mg, 0,084 mmol) a una solución agitada de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida **54** (31,0 mg, 0,07 mmol) y diisopropiletilamina (0,033 ml, 0,19 mmol) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (17 mg, 0,084 mmol) en dimetilformamida seca (0,30 ml). La reacción se dejó en agitación durante 3 h y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción bruta. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó 1-((R)-3-((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo, que se trató con una mezcla de diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) durante 1,5 h a 0 °C. Los disolventes se eliminaron y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se aplicaron a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó el producto **97** (18 mg, 48 % de rendimiento): EM: 493 ($M+H$)+; Tiempo de retención HPLC: 1,46 min.

Ejemplos 98 a 100

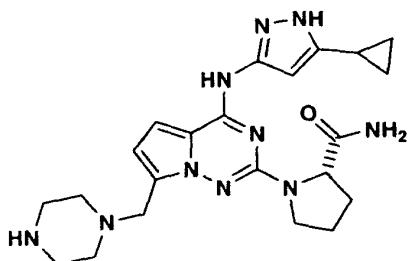
La tabla 5 contiene los ejemplos **98** a **100**, que se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos **88** a **97**.

TABLA 5

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
98	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(piridin-4-ililmetil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,24	527
99	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,42	521
100	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(metilsulfonilo)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,68	514

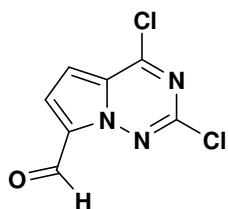
Ejemplo 101

((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(piperazin-1-ililmetil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



5

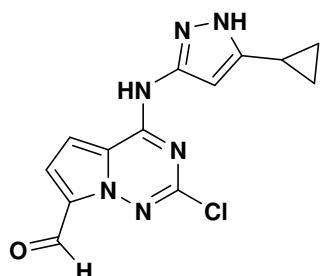
101A. 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbaldehido



Se añadió dimetilformamida seca (1,03 ml, 13,3 mmol) a una solución enfriada en hielo de oxicloruro de fósforo (2,47 ml, 26,6 mmol) en un vial y la mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea. Esto se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina **1B** (500 mg, 2,66 mmol) y el vial se selló y se calentó a 95

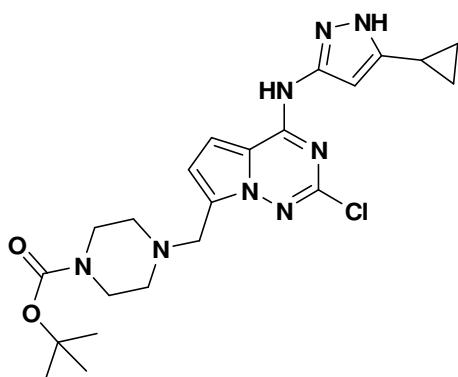
5 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió lentamente en una mezcla agitada enfriada en hielo de solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 ml) y diclorometano (25 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano adicional. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó. La cromatografía en gel de sílice radical (elución con mezclas de DCM: hexano = 1:1 seguida por 3:1) proporcionó el producto como un sólido (371 mg, 65 % de rendimiento): RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,08 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 5 Hz), 10,49 (s, 1H).

10 **101B. 2-Chloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbaldehido**



Una mezcla de 101A (371 mg, 1,72 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amino (139 mg, 1 equiv) y diisopropiletilamina (0,51 ml, 1,7 equiv) en alcohol isopropílico (1,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con una mezcla de diclorometano:metanol = 9:1, se lavó con agua y se secó (Na₂SO₄). La eliminación de los disolventes seguida por la cromatografía en gel de sílice radial (elución con un gradiente en etapas con mezclas de diclorometano que contenían del 0 al 7,5 % de metanol) proporcionó el producto como un sólido (279 mg, 54 % de rendimiento): EM: 303 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 2,61 min (columna Phenomenex-Luna S10 3,0 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

20 **101C. 4-((2-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg, 0,42 mmol) a una suspensión agitada de **101B** (97 mg, 0,32 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,32 mmol) y ácido acético (0,024 ml, 0,42 mmol) en dicloroetano seco. Después de 0,5 h, la reacción se inactivó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 ml, 1,0 M). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y los disolventes se eliminaron. La cromatografía en gel de sílice radial (elución con gradiente en etapas con mezclas de diclorometano que contenían del 0 al 7,5 % de metanol) proporcionó el producto (105 mg, 70 % de rendimiento): EM: 473 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 2,27 min (columna Phenomenex-Luna S10 3,0 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

Una mezcla de 4-((2-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)piperazina-1-

carboxilato de terc-butilo **101C** (65 mg, 0,14 mmol) y (S)-pirrolidina-2-carboxamida (400 mg, 3,5 mmol) se calentó a 120 °C durante 12 h. La HPLC preparativa de la mezcla de reacción bruta proporcionó 4-((2-(2-ilcarbamoiplirrolidin-1-il)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)metyl)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, que se trató con una mezcla de diclorometano : ácido trifluoroacético = 1 : 1 (2 ml) durante 0,5 h. Los disolventes se eliminaron y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho de polímero de modo mezclado con cationes Phenomenex Strata-X-C de 33 um. Este se eluyó con metanol y después con una solución 2 N de amoniaco en metanol para dar, después de la eliminación de los disolventes, el producto 101 (24 mg, 39 %): EM: 451 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 1,64 min (columna Phenomenex-Luna S10 3,0 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

10 Ejemplos 102 a 103

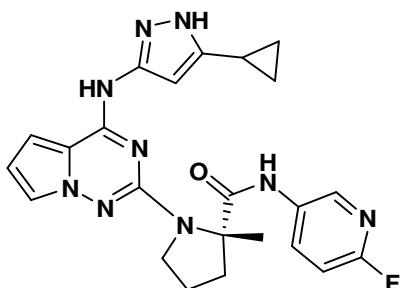
La **tabla 6** contiene los ejemplos **102** a **103**, que se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo **101**.

Tabla 6

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min)	(M+H) ⁺
102	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(pirrolidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,18	436
103	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(morpholinometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,14	452

15 Ejemplo 104

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



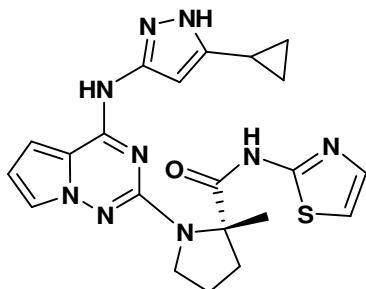
Se añadió diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) a una solución agitada de **68A** (40 mg, 0,11 mmol), 5-amino-2-

fluoropiridina (37 mg, 0,33 mmol) y HATU (50 mg, 0,132 mmol) en dimetilformamida seca (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45 °C durante 18 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (9 mg, 18 % de rendimiento): EM: 462 (M+H)+.

5 RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz, δ) 8,23 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,90 (br, 1H), 7,39 (t, 1H, $J \sim 1,8$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,3, 1,2$ Hz), 6,50 (dd, 1H, $J = 4,3, 2,4$ Hz), 6,20 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,47 (dt, 1H, $J = 12,5, 6,3$ Hz), 2,20-2,03 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 2H).

10 **Ejemplo 105**

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

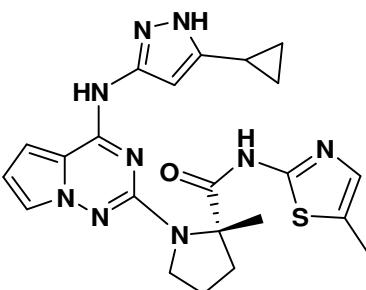


15 Se añadió diisopropiletilamina (0,095 ml, 0,55 mmol) a una solución agitada de **68A** (40 mg, 0,11 mmol), 2-aminotiazol (50 mg, 0,5 mmol) y HATU (63 mg, 0,165 mmol) en dimetilformamida seca (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45 °C durante 40 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (26,2 mg, 53 % de rendimiento): EM: 450 (M+H)+.

20 20 RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz, δ) 7,37 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,4$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 6,46 (dd, 1H, $J = 2,4, 4,3$ Hz), 6,14 (ancho, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (dt, 1H, $J = 10,4, 7,2$ Hz), 2,38 (dt, 1H, $J = 12,5, 6,8$ Hz), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (tt, 1H, $J = 5,2, 8,4$ Hz), 1,75 (s, 3H), 1,0-0,8 (m, 4H).

25 **Ejemplo 106**

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

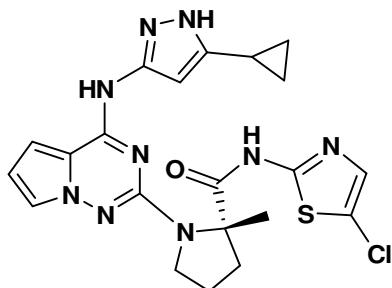


30 30 Se añadió diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,4 mmol) a una solución agitada de **68A** (250 mg, 0,68 mmol), 2-amino-5-metiltiazol (388 mg, 3,4 mmol) y HATU (387 mg, 1,02 mmol) en NMP seco (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. Se añadieron otros 387 mg de HATU y 0,6 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó a 60 °C durante 42 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (130,7 mg, 41 % de rendimiento): EM: 464 (M+H)+.

35 35 RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz, δ) 7,42 (dd, 1H, $J = 1,8, 2,5$ Hz), 6,99 (q, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,80 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J = 2,5, 4,3$ Hz), 6,13 (ancho, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H, $J = 10,2, 7,3, 7,2$ Hz), 2,40 (m, 1H), 2,37 (d, 3H, $J = 1\text{Hz}$), 2,19-2,02 (m, 3H), 1,91 (tt, 1H, $J = 8,4, 5,2$ Hz), 1,75 (s, 3H), 1,02-0,82 (m, 4H).

Ejemplo 107

(S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida

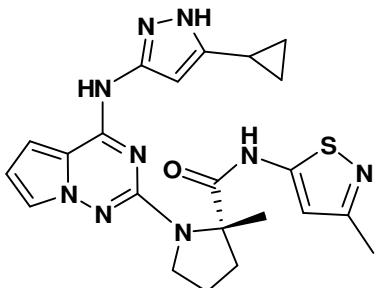


- 5 Se añadió diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,8 mmol) a una solución agitada de **68A** (500 mg, 1,36 mmol), 2-amino-5-clorotiazol (915 mg, 6,8 mmol) y HATU (774 mg, 2,04 mmol) en NMP seco (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45 °C durante 18 h. Se añadieron otros 774 mg de HATU y 1,2 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó a 60 °C durante 42 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (104 mg, 16 % de rendimiento): EM: 484 (M+H)+.
- 10

RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz, δ) 7,39 (t, 1H, $J \sim 1,8$ Hz), 7,22 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 6,49 (dd, 1H, $J = 2,5, 4,3$ Hz), 6,14 (ancho, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,38 (dt, 1H, $J = 11,9, 7,3$ Hz), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,92 (tt, 1H, $J = 5,2, 8,5$ Hz), 1,75 (s, 3H), 1,05-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 108

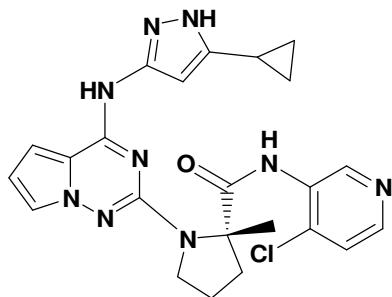
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida



- 20 Se añadió diisopropiletilamina (0,095 ml, 0,55 mmol) a una solución agitada de **68A** (40 mg, 0,11 mmol), 5-amino-3-metilisotiazol HCl (50 mg, 0,33 mmol) y HATU (63 mg, 0,165 mmol) en dimetilformamida seca (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45 °C durante 40 h. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (2,8 mg, 5,5 % de rendimiento): EM: 464 (M+H)+.
- 25 RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz, δ) 7,39 (t, 1H, $J \sim 1,8$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 6,65 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H, $J = 2,5, 4,3$ Hz), 6,08 (ancho, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,00 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,02-0,90 (m, 3H), 0,85 (m, 1H).

Ejemplo 109

- 30 **(S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida**

**109A.**

El ácido **68A** (8,0 g, 21,8 mmol) se disolvió en 100 ml de NMP y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió etil-disisopropilamina (26,7 ml, 153 mmol, 7 equiv.), seguida por cloruro de pivaloilo (26,7 ml, 87,1 mmol, 4 equiv.). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua-hielo y se añadieron 200 ml solución de NaHCO₃ acuosa saturada. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se transfirió en un embudo de separación cargado con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada, después con solución de ácido cítrico 0,5 M acuosa, después con NaHCO₃, después con salmuera. El secado sobre MgSO₄, el filtrado y la concentración al vacío dieron 11,86 g de producto bruto como un aceite, que se usó sin purificación adicional. El isómero principal puede aislarse analíticamente puro por cristalización a partir de dietiletiléter.

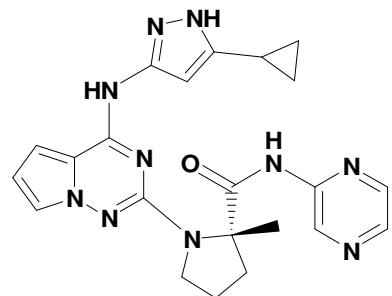
109B.

Se añadió MeMgBr (3 M en éter, 0,3 ml, 0,9 mmol) a una solución de 4-cloropiridin-3-amina (142 mg, 1,1 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió una solución de pivaloato **109A** (47 mg, 0,11 mmol) en 0,5 ml de THF a la mezcla anterior. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 1,5 ml de NH₃ 7 M en MeOH y se agitó durante 20 min. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (23 mg, 44 % de rendimiento): EM: 478 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz, δ) 8,91 (s ancho, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,42 (t, 1H, J ~ 1,8 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 1,2, 4,2 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 2,4, 4,3 Hz), 6,17 (ancho, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,54 (ddd, 1H, J = 12,1, 6,4, 6,2 Hz), 2,21-2,07 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 0,87(m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,67 (m, 1H).

Ejemplo 110

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

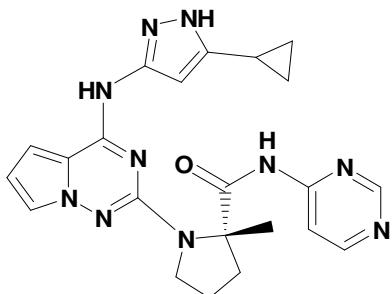


Se disolvió aminopirazina (317 mg, 3,3 mmol, 4,75 equiv.) en 10 ml de THF y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de MeMgBr en éter (1,0 ml, 3 M, 3,0 mmol, 4,3 equiv.) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos. Se añadió una solución de intermediario de pivaloato **109A** (isómero principal cristalizado, 305 mg, 0,70 mmol) en 10 ml de THF y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3,5 horas, después durante la noche a -20 °C. Se añadió solución de NH₄Cl acuosa saturada (7 ml) y 7 ml de solución de NH₄OH acuosa y la mezcla se agitó durante 24 horas a 20 °C. La mezcla se vertió en un embudo de separación cargado con 150 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo y se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, gradiente hexanos - (EtOAc + 1 % de Et₃N) 3:1 a 0:1 (2,88 l, 24 fracciones), seguida por HPLC preparativa. El producto que contenía las fracciones se filtró a través de un cartucho MCX y el producto se eluyó con NH₃ en MeOH. La evaporación de los compuestos volátiles y la recristalización en

acetona/agua dio 183,8 mg de cristales. (59 % de rendimiento). EM: 445 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz, δ) 9,37 (d, 1H, J = 1 Hz), 8,24 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 1,7, 2,5 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 4,5, 1,7 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 4,5, 2,5 Hz), 6,15 (br, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,48 (ddd, 1H, J = 12,2, 6,0, 5,7 Hz), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H).

5 **Ejemplo 111**



Se añadió MeMgBr (3 M en éter, 0,3 ml, 0,9 mmol) a una solución de pirimidin-4-amina (105 mg, 1,1 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió una solución de **109A** (47 mg, 0,11 mmol) en 0,5 ml de THF a la mezcla anterior. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 1,5 ml de NH₃ 7 M en MeOH y se agitó durante 20 min. La mezcla bruta se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes proporcionó el producto (4,3 mg, 8,8 % de rendimiento): EM: 445 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz, δ) 8,70 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 8,17 (dd, 1H, J = 1,1, 5,9 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 1,6, 2,5 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 1,6, 4,6 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 2,5, 4,6 Hz), 6,13 (ancho, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,88 (tt, 1H, J = 5,5, 8,2 Hz), 1,72 (s, 3H), 1,03-0,75 (m, 4H).

Ejemplos 112 a 163

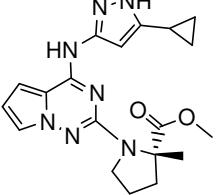
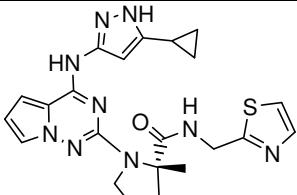
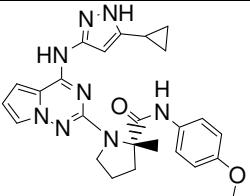
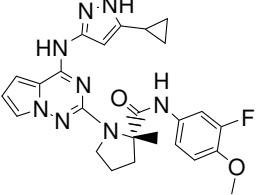
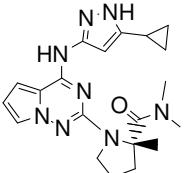
20 La tabla 7 contiene los ejemplos **112** a **115**; **117** a **128**; **131** y **132**, que se prepararon usando procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo **104**. El ejemplo **116** fue un subproducto presente en los ejemplos anteriores. Los ejemplos **129**, **130**, **133** a **155** se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo **109**. Los ejemplos **156** a **162** también aparecen en la tabla.

TABLA 7

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	(M+H) ⁺
112	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluorofenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1,303(a) 6,453(d)	461

113	<p>(S)-N-(3-cianofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,293(a) 6,346(d)	468
114	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,277(a) 6,395(d)	443
115	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,203(a) 5,793(d)	444

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
116	 <p>(S)-methyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methylpyrrolidina-2-carboxilate</p>	1,248(a) 6,38(d)	382
117	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-methyl-N-(thiazol-2-ylmethyl)pyrrolidina-2-carboxamide</p>	1,195(j) 6,73(h) 8,36(i)	464
118	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-methoxyphenyl)-2-methylpyrrolidina-2-carboxamide</p>	1,29(a) 6,27(b)	473
119	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-methylpyrrolidina-2-carboxamide</p>	1,322(a) 6,42(b)	491
120	 <p>(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N,N,2-trimethylpyrrolidina-2-carboxamide</p>	2,177(e)	395

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
121	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,407(a) 6,915(b)	475
122	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,302(a) 6,421(b)	477
123	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,58(c) 6,281(d)	503
124	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,675(c) 6,576(d)	464
125	<p>(S)-N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,728(c) 6,836(d)	491

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
126	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,57(c) 6,14(d)	451
127	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-etiletil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,127(a) 5,905(d)	461
128	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-metoxipirimidin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,220(a) 6,063(d)	474
129	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisoxazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,308(j) 7,99(h) 9,32(i)	448
130	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,34(j) 7,93(h) 9,40(i)	448

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	(M+H) ⁺
131	<p>(S)-N-(6-acetamidopiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,528(f)	501
132	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,157(a) 5,443(b)	529
133	<p>(S)-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,21(a) 6,146(b)	487
134	<p>(S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,165(a) 5,97(b)	473
135	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,088(a) 5,613(b)	447

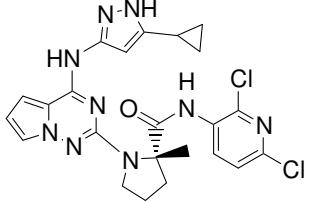
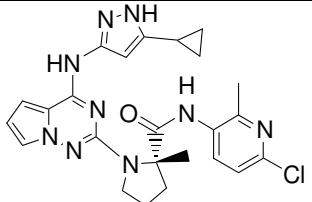
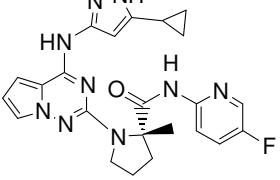
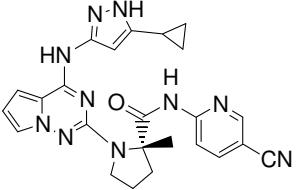
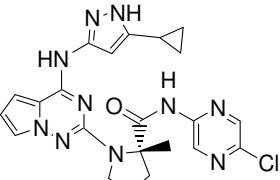
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
136	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,053(a) 5,563(b)	433
137	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,167(a) 5,573(b)	458
138	<p>(S)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,302(a) 6,35(b)	478
139	<p>(S)-N-(6-cianopiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,295(a) 6,325(b)	469

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
140	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,29(a) 6,375(b)	476
141	<p>(S)-N-(2-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,338(a) 6,45(d)	478
142	<p>(S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,267(a) 6,036(d)	478
143	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,5-dicloropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,568(a) 7,631(d)	512

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
144	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,51(a) 7,106(d)	512
145	 <p>(S)-N-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,308(a) 6,183(d)	492
146	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,343(a) 6,513(d)	462
147	 <p>(S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,368(a) 6,601(d)	469
148	 <p>(S)-N-(5-cloropirazin-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,395(a) 6,943(d)	479

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
149	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,425(a) 6,711(d)	512
150	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,21(a) 5,79(b)	444
151	<p>(S)-N-(2-cloropiridin-4-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,35(a) 6,786(b)	478
152	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,31(a) 6,556(b)	462
153	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirimidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,178(a) 6,101(b)	445

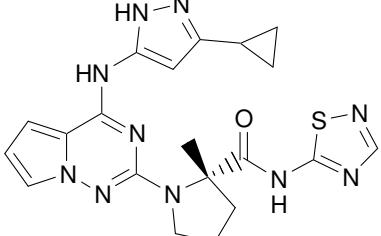
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
154	<p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	1,11(a) 5,53(b)	445
155	<p>(S)-N-(5-cloropirimidin-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,227(a) 6,12(b)	479
156	<p>(S)-N-(5-bromopirazin-2-il)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	3,39(k)	523
157	<p>(S)-N-(5-aminopirazin-2-il)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	2,77(k)	460

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
158	<p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-(metilamino)pirazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	2,80(k)	474
159	<p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	3,02(k)	488
160	<p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-hidroxipirimidin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	1,71(l)	460
61	<p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-hidroxipirimidin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	2,72(k)	460

(continuación)

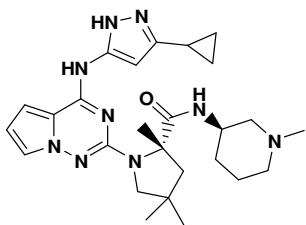
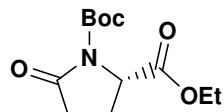
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
162	 <p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tdiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida</p>	2,79(m)	451

Condiciones de HPLC para los ejemplos 104 a 162:

- 5 **a:** columna Phenomenex C18 4,6 x 30 mm, 2 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 5 % de CH₃CN – 95 % de H₂O – 10 mm de acetato de amonio; disolvente B: 95 % de CH₃CN – 5 % de H₂O – 10 mm de acetato de amonio.
- 10 **b:** columna Phenomenex C18 4,6 x 50 mm, 10 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 10 % de CH₃OH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃OH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 10 **c:** columna Phenomenex C18 4,6 x 30 mm, 2 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 10 % de CH₃OH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃OH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 10 **d:** columna Xterra MS C18 4,6 x 50 mm, 10 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 10 % de CH₃OH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃OH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 15 **e:** columna Phenomenex C18 4,6 x 30 mm, 3 min de gradiente, 0-100 % de B, 4 ml/min; disolvente A: 10 % de CH₃OH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃OH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 15 **f:** columna Phenomenex C18 4,6 x 30 mm, 3 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 5 % de CH₃CN – 95 % de H₂O – 10 mm de acetato de amonio; disolvente B: 95 % de CH₃CN – 5 % de H₂O – 10 mm de acetato de amonio.
- 20 **g:** columna Phenomenex C18 3,0 x 50 mm, 10 um, 2 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 10 % de CH₃OH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃OH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 20 **h:** columna Waters Sunfire C18 4,6 x 150 mm, 3,5 um, 10 min de gradiente, 10-90 % de B, 1 ml/min; disolvente A: 5 % de CH₃CN – 95 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃CN – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 25 **i:** columna Waters Sunfire C18 4,6 x 150 mm, 3,5 um, 10 min de gradiente, 10-90 % de B, 1 ml/min; disolvente A: 5 % de CH₃CN – 95 % de H₂O – acetato de amonio 10 mM; disolvente B: 90 % de CH₃CN – 10 % de H₂O – acetato de amonio 10 mM.
- 25 **j:** columna Phenomenex C18 4,6 x 50 mm, 2 min de gradiente, 0-100 % de B, 5 ml/min; disolvente A: 5 % de CH₃CN – 95 % de H₂O – 10 mm de acetato de amonio; disolvente B: 95 % de CH₃CN – 5 % de H₂O – 10 mm de acetato de amonio.
- 30 **k:** columna Phenomenex-Luna 4,6 x 50mm S10, 4 min de gradiente, 0-100 % de B, 4 ml/min, disolvente A: 10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA.
- 30 **l:** columna Phenomenex-Luna 3,0 x 50mm S10, 2 min de gradiente, 0-100 % de B, 4 ml/min, disolvente A: 10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA.

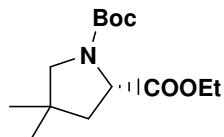
Ejemplo 163

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-dimetil-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida

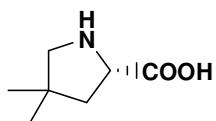
**163A. 2-etiletil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo**

5 A una solución de 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (S)-etiletilo (20 g, 0,127 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (30,5 g, 0,14 mol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (1,55 g, 0,013 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al cació. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (30 % de EtOAc/hexano) para dar **163A** (32,5 g, 100 %) como un aceite.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,58 (1H, dd, $J = 3,0, 9,5$ Hz), 4,22 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 2,56 – 2,66 (1H, m), 2,48 (1H, ddd, $J = 3,8, 9,6, 13,1$ Hz), 2,25 – 2,35 (1H, m), 1,97 – 2,04 (1H, m), 1,48 (9H, s) y 1,28 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

10 163B. 2-etiletil-4,4-dimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo

Se preparó 2-etiletil-4,4-dimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo a partir de 2-etiletil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo según los procedimientos descritos en J. Org. Chem., 59, 1994, 4327-4331.

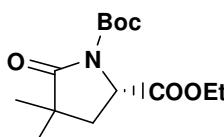
163C. Ácido (S)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxílico

15 A una solución de 2-etiletil-4,4-dimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (1,0 g, 3,7 mmol) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (20/15/10 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,78 g, 18,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se acidificó con ácido fosfórico hasta pH 3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se evaporó para obtener el producto bruto (0,82 g, 91 %).

20 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 4,21 (m, 1H), 3,24 – 3,29 (m, 1H), 3,11- 3,14 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,11 (s, 3H) y 1,04 (s, 3H).

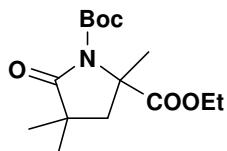
25 El material bruto anterior se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de concentrar hasta sequedad, el residuo se pasó a través de un cartucho MCX, el cartucho se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes dio (163C) como un sólido (450 mg, 93 %).

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 3,28 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,24 – 2,30 (m, 1H), 1,95 – 2,00 (m, 1H), 1,17 (s, 3H) y 1,16 (s, 3H).

163D. 2-etiletil 4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo

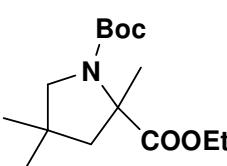
Se preparó 2-etiletil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (**163D**) a partir de 2-etiletil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo según los procedimientos descritos en J. Org. Chem., 59, 1994, 4327-4331.

163E. 2-etiletil-2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo



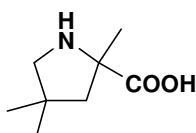
- 5 A una solución de 2-etiletil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (**163D**) (10 g, 0,035 mol) en THF seco (60 ml) agitada a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF (38,5 ml, 0,038 mol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, se añadió yodometano (5,4 g, 0,038 mol) en THF (5 ml) y la mezcla, después, se agitó durante 1 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 – 20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar (**163E**) (8,2 g, 72 %).
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,12 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,84 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,68 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25 (3H, s) y 1,22 (3H, s), RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 179,00, 173,41, 149,65, 83,51, 62,61, 61,61, 45,62, 40,96, 27,95 (3C), 27,51, 26,75, 25,06 y 14,06.

163F. 2-etiletil-2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo



- 20 Una solución 1,0 M de trietiletilborohidruro de litio en THF (36 ml, 0,036 mol) se añadió a una solución de 2-etiletil-2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (**163E**) (9 g, 0,031 mol) en THF (60 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se calentó a 0 °C. Se añadió una solución de H₂O₂ (30 %, 8 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se uso sin purificación adicional.
- 25 Una solución del producto bruto anterior y trietiletilsilano (3,65 g, 0,032 mol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota eterato de trifluoruro de boro (4,54 g, 0,032 mol) en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añadieron 3,65 g de trietiletilsilano y 4,54 g de eterato de trifluoruro de boro y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ saturada, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación por cromatografía ultrarrápida (20 % de EtOAc/hexano) proporcionó 1-2-etiletil-2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de terc-butilo (**163F**) (5,65 g, 62 %).

163G. ácido 2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxílico

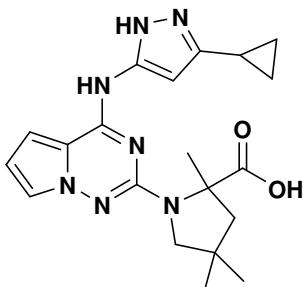


- 35 A una solución de 2-etiletil-2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (5 g, 0,018 mol) en MeOH (15 ml), se añadió NaOH (2,1 g, 0,053 mol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante la noche. Despues de la concentración, el residuo se acidificó hasta pH 3 con ácido fosfórico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa sin separación.
- 40 El ácido bruto anterior se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se pasó a través de un cartucho MCX y se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los

disolventes dio (**163G**) (2,17 g, 79 %) como un sólido.

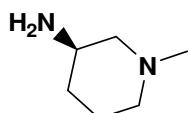
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 3,14 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,01 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,37 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 1,75 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 1,55 (3H, s), 1,15 (3H, s) y 1,10 (3H, s), RMN de ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 177,56, 71,68, 57,92, 51,50, 40,15, 27,41, 26,86 y 24,63.

5 **163H. Ácido 1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxílico**



Se disolvió sal clorhidrato del ácido 2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxílico 163G (500 mg, 2,58 mmol) en NMP (3 ml). Se añadieron 1C (160 mg, 0,57 mmol) y terc-butóxido de potasio (565 mg, 5,03 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas a 200 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **163H** (146 mg, 65 %). EM: 396 ($\text{M}+\text{H})^+$; Tiempo de retención HPLC: 3,57 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min, 4 ml/min).

163I. (R)-1-metilpiperidin-3-amina

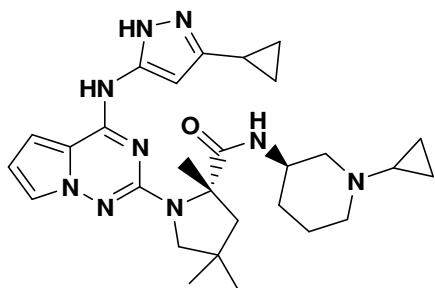


15 Se añadió cianoborohidruro de sodio (4,51 g, 0,075 mol) en porciones a una mezcla de piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (10 g, 0,05 mol), solución acuosa de formaldehído al 30 % (7,5 ml) y metanol (75 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Después de la extracción, las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración al vacío dio el compuesto de N-metilo como un aceite, que se usó directamente sin purificación adicional. A una solución del material bruto previamente obtenido en metanol (60 ml) se agregó HCl 4 N-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se trituró con éter. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol enfriado en hielo para dar el compuesto del título como un sólido (4,01 g, 72 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 3,54 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,97 (1H, m), 1,67 – 1,87 (3H, m), 1,56 – 1,61 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,15 – 1,42 (1H, m).

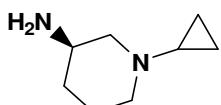
20 Se añadió diisopropiletilamina (509 mg, 3,95 mmol) a una mezcla de ácido (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxílico (**163H**) (300 mg, 0,79 mmol), (R)-1-metilpiperidin-3-amina (221 mg, 1,58 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,95 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etiletil-carbodiímidia (455 mg, 2,37 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se aplicaron a un cartucho MCX y después se purgaron con metanol. La base libre se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol y la eliminación de los disolventes dio (**163**) (150 mg, 40 % de rendimiento): EM: 478 ($\text{M}+\text{H})^+$ Tiempo de retención HPLC: 2,62 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, 3 min de gradiente, 4 ml/min).

35 **Ejemplo 164**

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxamida



164A.

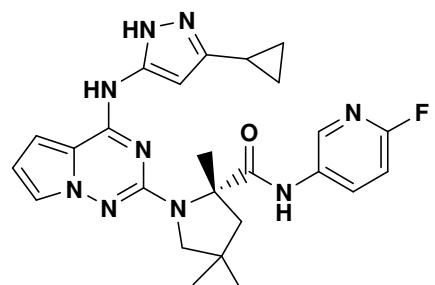


Se preparó (R)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 163I.

- 5 Se preparó (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxamida usando los mismos procedimientos que se describen para el compuesto (163). EM: 478 (M+H)⁺ Tiempo de retención HPLC: 2,62 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, 3 min de gradiente, 4 ml/min).

Ejemplo 165

- 10 (S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxamida



- 15 Se preparó (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxamida usando el mismo procedimiento que se describe para 104. La mezcla racémica se separó por columna SFC quiralcel OD-H, 4,6x250mm, 5 um durante 10 min. Las fracciones con t = 6,77 min se recogieron.

RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,17 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,41 (1H, m), 6,91 – 6,94 (1H, m), 6,86 (1H, m), 6,49 – 6,51 (1H, m), 6,03 (1H, s), 3,48 – 3,55 (2H, m), 2,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,99 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,71 (3H, s), 1,64 (1H, m), 1,18 (3H, s), 1,16 (3H, s), 0,78 – 0,82 (2H, m), 0,78 (1H, m) y 0,57 (1H, m).

- 20 Tiempo de retención HPLC = 20,22 min. (columna Waters Xterra 4,6x150mm, 3,5 um durante 30 min.). EM: 490 (M+H)⁺ Tiempo de retención HPLC: 3,29 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, 3 min de gradiente, 4 ml/min).

Condiciones de HPLC analíticas para los ejemplos 166 a 225, 240 a 240A, 244 a 246 y 251 a 317

Análisis CL/EM:

- 25 Todos los datos de CL/EM (a menos de que se indique lo contrario) se obtuvieron en un Shimadzu HPLC junto con un espectrómetro de masa de ión positivo Micro-Mass usando una columna Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm, 10 micrómetros, a un caudal de 4 ml/min y un gradiente lineal del 100 % de A (10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA) al 100 % de B (90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA) durante 3 min. La detección UV se llevó a cabo a 220 o a 254 nm. El tiempo de retención obtenido de estos datos de CL/EM se comunicó como tiempo de retención CL/EM = x min.

HPLC de fase inversa preparativa (RP):

Esta se llevó a cabo usando una columna Waters Atlantis 30 x 100 mm, 5 micrómetros o una columna Phenomenex-Luna 30 x 100 mm, 10 micrómetros con elución de gradiente lineal usando la relación establecida de disolvente A (10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA) y disolvente B (90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA) durante el periodo de tiempo establecido (típicamente desde 10-13 min) usando un caudal de 35 o 36 ml/min.

- 5 Un ejemplo típico deberá tener el gradiente lineal del 15 % de B (85 % de A) al 90 % de B (10 % de A) durante 12 min. La detección UV se realiza a 254 nM.

Varios de los productos finales se aislaron como sus bases libres haciendo pasar las fracciones apropiadas desde la purificación HPLC preparativa (usando el procedimiento descrito anteriormente) a través de un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) o 6 gramos (35 cm³) Waters Oasis® MCX. La elución con metanol por HPLC sirve para concentrar el producto en el cartucho y eliminar TFA. La elución posterior con NH₃ 2,0 M en metanol (Aldrich), seguida por evaporación, dio la base libre de los productos finales.

Cromatografía en gel de sílice de fase normal analítica y preparativa

La cromatografía de gel de sílice preparativa se llevó a cabo en un sistema Biotage Horizon™ HPFC™ (a menos de que se indique lo contrario) usando cartuchos preempaquetados comercialmente disponibles Biotage (cartuchos FLASH 25+, FLASH 40+, FLASH 65+) usando las condiciones (caudal, carga de muestra, tamaño de volumen de columna, fracción de tamaño recogido, etc.) recomendados en el manual Biotage para el cartucho apropiado. El disolvente de elución y las condiciones del gradiente variaron y se describen en los ejemplos aplicables citados a continuación. Las fracciones se analizaron por purificación por cromatografía de capa delgada en gel de sílice (CCD) usando placas precalentadas MercK KGaA en gel de sílice 60F F₂₅₄ por cromatografía de capa fina (2,5 x 7,5 cm, 250 µm de espesor) obtenidas de VWR Scientific. Los compuestos se visualizaron en estas placas CCD por técnicas UV o de teñido apropiadas (es decir I₂).

En los ejemplos a continuación, el tiempo de retención de la HPLC de fase inversa analítica se obtuvo en un sistema HPLC Shimadzu con uno o más de los siguientes procedimientos (a menos de que se indique lo contrario):

25 Procedimiento A: columna Waters X-Terra HPLC, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros, 1 ml/min de caudal, gradiente lineal desde el 95 % de A (95:5 Agua: CH₃CN, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) / 5 % de B (90:10 CH₃CN:Agua, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) hasta el 100 % de B en un periodo de 15 min. La detección UV se realiza a 254 nM.

Procedimiento B: columna Phenomenex Gemini HPLC, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min de caudal, gradiente lineal desde el 95 % de A (95:5 Agua: CH₃CN, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) / 5 % de B (90:10 CH₃CN:Agua, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) hasta el 100 % de B en un periodo de 15 min. La detección UV se realiza a 254 nM.

30 Procedimiento C: columna Waters X-Bridge HPLC, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros, 1 ml/min de caudal, gradiente lineal desde el 95 % de A (95:5 Agua: CH₃CN, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) / 5 % de B (90:10 CH₃CN:Agua, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) hasta el 100 % de B en un periodo de 20 min. La detección UV se realiza a 254 nM.

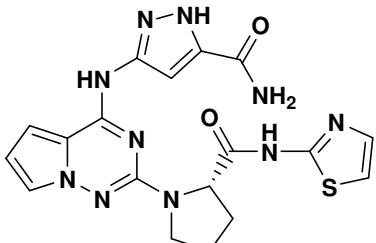
Procedimiento D: columna Phenomenex Luna HPLC, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros, 1,5 ml/min de caudal, gradiente lineal desde el 100 % de A (90:10 HPLC Agua:Metanol, 0,1 % de TFA) / 0 % de B (90:10 HPLC Metanol:Agua, 0,1 % de TFA) hasta el 100 % de B en un periodo de 15 min. La detección UV se realiza a 254 nM.

35 Procedimiento E: columna Waters X-Terra HPLC, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros, 1 ml/min de caudal, gradiente lineal desde el 95 % de A (95:5 Agua: CH₃CN, NH₄HCO₃ 10 mM, pH 7,8) / 5 % de B (90:10 CH₃CN:Agua, NH₄HCO₃ 10 mM, pH 7,8) hasta el 100 % de B en un periodo de 20 min. La detección UV se realiza a 254 nM. El tiempo de retención obtenido de los datos HPLC analíticos (procedimientos A-E) se indica en minutos.

40 Procedimiento F: columna Waters Atlantis C18 HPLC, 4,6 x 150 mm, 3 micrómetros, 1 ml/min de caudal, gradiente lineal desde el 95 % de A (95:5 Agua: CH₃CN, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) / 5 % de B (90:10 CH₃CN:Agua, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) hasta el 100 % de B en un periodo de 30 min. La detección UV se realiza a 254 nM.

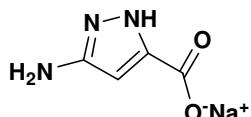
Ejemplo 166

(S)-3-(2-(2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



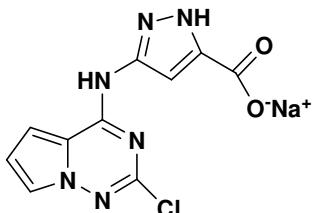
45

166A. Ácido 3-Amino-1H-pirazol-5-carboxílico, sal de sodio



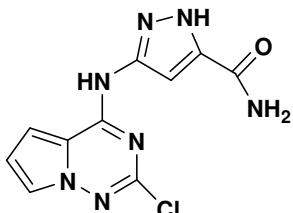
A una solución agitada de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (6 g, 38,2 mmol) en metanol (300 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron 750 mg de catalizador Pearlman y 750 mg de catalizador DeGussa. La reacción se purgó con nitrógeno, después se purgó con hidrógeno y se dejó en agitación durante 16 h en 1 atmósfera de hidrógeno. Se realizó un seguimiento de la reacción por CL/EM y cuando se completó, se purgó con nitrógeno y se añadieron 38,2 ml de NaOH 1,0 M. El catalizador se filtró a través de un tapón de celite y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo: EM: 255 (2M+H)⁺; CL/EM ret. t = 0,18 min (columna Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm, 10 micrómetros, caudal de 5 ml/min y un gradiente lineal del 100 % de A (10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA) hasta el 40 % de B (90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA) en un periodo de 3 min).

166B. Ácido 3-(2-cloropirrolo[1,2f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxílico, sal de sodio



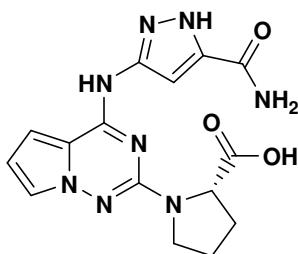
A una solución agitada de compuesto de **1B** (2,4 g, 12,7 mmol) en alcohol isopropílico (120 ml) se añadió una solución de **166A** (2,04g, 13,7 mmol) disuelta en agua de HPLC (60 ml), seguida por N,N-diisopropiletilamina (4,4 ml, 25,4 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se enfrió a -20 °C durante 30 min, el sólido se recogió por filtración y después se secó al vacío durante 18 h para dar el compuesto del título (2,0 g, 53 %) como un sólido: EM: 279,281 (M+H)⁺, tiempo de retención CL/EM = 2,11 min; RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 12,62 (s ancho, 1H), 11,12 (s ancho, 1H), 7,72 (s, 1H); 7,39 (s ancho, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H).

166C. 3-(2-cloropirrolo[1,2f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



A una solución agitada del material de **166B** (9,5 g, 31,56 mmol) en DMF anhídrico (70 ml) se añadió cloruro de amonio (17 g, 315,6 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4,3 g, 31,56 mmol) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etiletilcarbodiimida (12,1g, 63,12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (110 ml, 631 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La CL/EM mostró una mezcla del material de partida y del producto deseado. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etiletilcarbodiimida adicional (3 g, 15,65 mmol), cloruro de amonio (4,25g, 79,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (28 ml, 158 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La CL/EM mostró que la reacción se había completado. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con 150 ml de DMF y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite. Se añadió agua de grado HPLC (475 ml) y se formó un precipitado, que se recogió por filtración, se lavó con una cantidad pequeña de agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (7,75g, 88 %) como un sólido. EM: 278,280 (M+H)⁺, tiempo de retención CL/EM = 1,88 min; RMN de ¹H (d6-DMSO): δ 13,32 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,13 (m, 2H), 6,72 (s, 1H).

166D. Ácido (S)-1-(4-(5-ilcarbamoil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



- 5 A una solución agitada del material de 166C (550 mg, 1,98 mmol) en NMP anhidro (15 ml) se añadió una solución de ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico (7,4g, 64 mmol) que se había tratado previamente con NaOH 5 M (9 ml , 45 mmol) para formar su sal de sodio. Se añadió después N,N-diisopropiletilamina (345 μ l, 1,98 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 24 h en un recipiente a presión. El producto se purificó por HPLC preparativa (usando el 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contenían el producto se concentraron en un Speed Vac para dar 485 mg (69 %) del compuesto del título como un sólido: EM: 357 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1.98 min.
- 10 A una solución agitada del material de 166D (28 mg, 0,078 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,1 ml) se añadió 2-aminotiazol (23,5 mg, 0,234 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4 mg, 0,03 mmol). La solución se purgó con nitrógeno y se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (89 mg, 0,172 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (824 μ l, 0,473 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h, después se calentó a 50 °C durante 1 h. El producto se purificó por HPLC preparativa (usando el 0 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contenían el producto se procesaron hasta el compuesto del título 166, obtenido como su base libre, usando 1 gramo (20 cm³) de cartucho de extracción Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente para dar 9,6 mg de un sólido, como una mezcla de enantiómeros: EM: 439 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,07 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento D) = 13,2 min.

Ejemplos 167 a 178

- 20 La tabla 8 contiene los ejemplos 167 a 178, que se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 166E. Debe indicarse que se usó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etiletilcarbodiimida de forma intercambiable con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio; se usó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol de forma intercambiable con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; se usó DMF de forma intercambiable con NMP; y se usó N-metilmorfolina de forma intercambiable con N,N-diisopropiletilamina.
- 25 Nota: En los ejemplos 167 a 178, los compuestos son sales de TFA y mezclas de enantiómeros, y se obtienen por evaporación al vacío de las fracciones de cromatografía preparativa.

(#) ProcedimientoHPLC

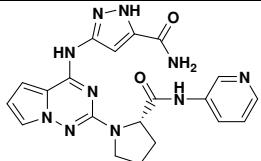
(*) Tiempo de retención HPLC

(&) CL/EM ($M+H$)⁺

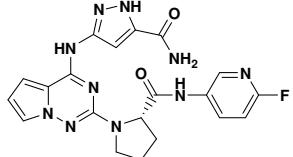
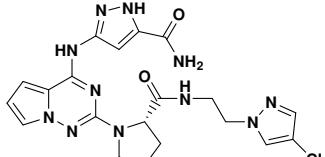
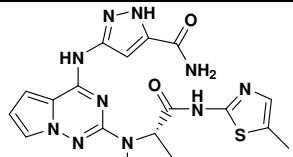
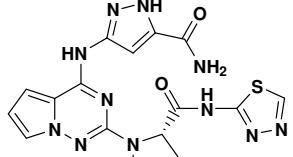
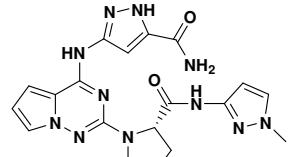
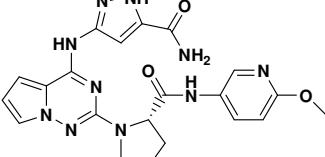
30

TABLA 8

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
167	 (S)-3-(2-((4-clorofenil)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	15, 2	466, 468

168	 <chem>CN1C=CC=C1c2cnc3c(c2)nc4c(c3)C(=O)N[C@@H](C(=O)N5C=CC=CN5)c5ccccc54</chem>	D	12, 4	433
-----	---	---	-------	-----

(continuación)

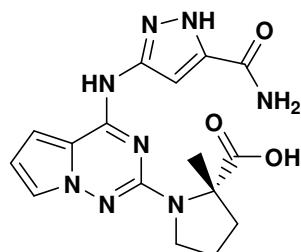
Ejemplo	Compuesto	#	*	&
169	 (S)-3-(2-((6-fluoropiridin-3-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	13, 8	451
170	 (S)-3-(2-((2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etiletil)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	14, 5	484,486
171	 (S)-3-(2-((5-metiltiazol-2-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	15, 0	453
172	 (S)-3-(2-((1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	7, 7	440
173	 (S)-3-(2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	7, 9	436
174	 (S)-3-(2-((6-metoxipiridin-3-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	9, 1	463

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
175		A	8, 34	447
176		A	7, 7	474
177		B	10, 6	489
178		B	9, 8	467
(#)HPLC Procedimiento (*)Tiempo de retención HPLC (&)CL/EM ($M+H$) ⁺				

Ejemplo 179

5 Ácido carboxílico (S)-1-(4-(5-ilcarbamoyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-



A un recipiente a presión de 100 ml secado a la llama en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido (S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (7,4 g, 57,4 mmol), terc-butóxido de potasio (6,24 g, 55,6 mmol) y 13,6 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. La suspensión rosa resultante se purgó con nitrógeno, se agitó magnéticamente, y se sometió a sonicación hasta que casi todos los sólidos se disolvieron.

5 El compuesto de **166C** (1,4 g, 4,97 mmol) se añadió después, seguido por N,N-diisopropiletilamina (866 µl, 4,97 mmol), y la solución resultante se purgó con nitrógeno, después se calentó hasta 155 °C durante 72 h. El producto se purificó por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 90 % de disolvente B en un periodo de 10 min) y las fracciones deseadas que contenían el producto se concentraron para dar 1,2 g (66 %) del compuesto del título como un sólido: EM: 371 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,25 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) t. 6,2 min.

10 Ejemplos 180 a 190

La **tabla 9** contiene los ejemplos **180** a **190**, que se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo **166E**.

Not: En los siguientes ejemplos, se usaron de forma intercambiable clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etiletilcarbodiimida y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; 15 se usó DMF de forma intercambiable con NMP y se usó N-metilmorfolina de forma intercambiable con N,N-diisopropiletilamina.

(#) Procedimiento HPLC

(*) Tiempo de retención HPLC

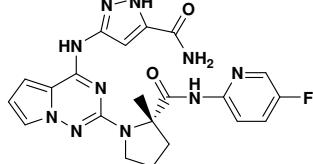
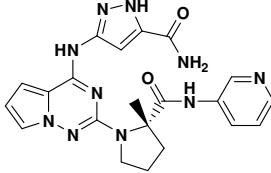
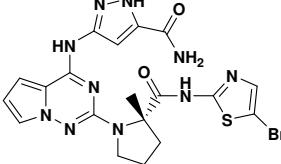
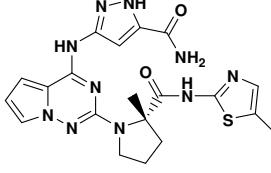
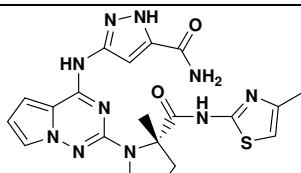
(&) CL/EM ($M+H^+$)⁺

20

TABLA 9

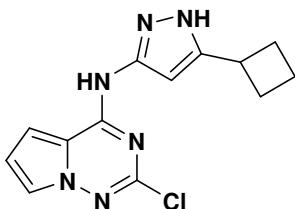
Ejemplo	Compuesto	#	*	&
180	 (S)-3-(2-(2-methyl-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazol-5-carboxamide	A	9, 25	453
181	 (S)-3-(2-((5-chlorotiazol-2-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazol-5-carboxamide	A	10, 88	487
182	 (S)-3-(2-((6-fluoropyridin-3-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazol-5-carboxamide	A	9, 45	465

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
183		A	10, 0	465
184		A	8, 42	447
185		A	11, 15	531,533
186		A	10, 22	467
187		A	10, 41	467

(continuación)

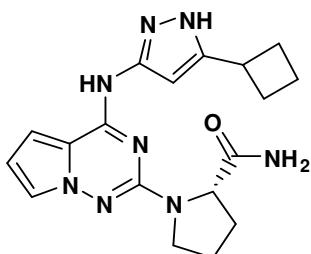
Ejemplo	Compuesto	#	*	&
188	<p>(S)-3-(2-(2-((6-aminopiridin-3-il)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida</p>	A	8, 57	462
189	<p>3-(2-((S)-2-metil-2-(piperidin-3-ilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida</p>	A	7, 75	453
190	<p>3-(2-((S)-2-((1-ciclobutilmetil)piperidin-3-il)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida</p>	A	9, 14	507

Ejemplo 191**191A. 2-Cloro-N-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina**

5

Se disuelve 5-ciclobutil-1H-pirazol-3-amina (veáse J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) (89 mg, 0,65 mmol) en alcohol isopropílico (2-3 ml), se añade después N,N-diisopropiletilamina (174 µl, 1,0 mmol), seguida por el compuesto de **1B** (85 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 22 horas y el sólido precipitado se recoge por filtración, se lava con unos pocos ml de alcohol isopropílico frío y se seca al vacío para dar 106 mg (81,5 %) del compuesto del título como un sólido: EM: 289, 291 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2.02 min;tiempo de retención HPLC (Procedimiento D) 15,35 min.

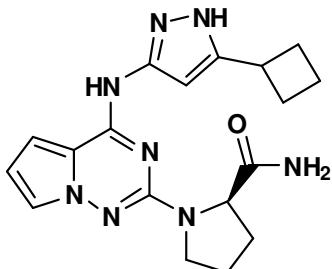
191B. (S)-1-(4-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



5 A un vial de 20 ml seco en atmósfera de nitrógeno se añadió material de **191A** (45 mg, 0,156 mmol) y (S)-pirrolidin-2-carboxamida (89 mg, 0,78 mmol). El vial se selló y se calentó sin disolvente a 95 °C durante 72 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 5 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente para dar 36 mg de la base libre del compuesto del título como un sólido: EM: 367 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,58 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento D) = 12,43 min.

10 Ejemplo 192

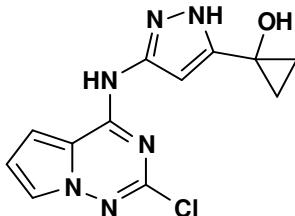
(R)-1-(4-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



15 A un vial 20 ml seco en atmósfera de nitrógeno se añade material de **191A** (45 mg, 0,156 mmol) y (R)-pirrolidin-2-carboxamida (89 mg, 0,78 mmol). El vial se sella y calienta sin disolvente a 95 °C durante 72 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 5 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente para dar 50 mg de la base libre del compuesto del título como un sólido: EM: 367 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,59 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento D) = 12,61 min.

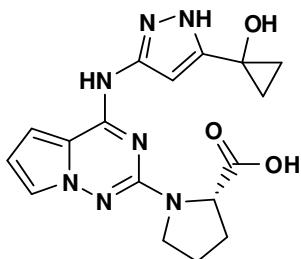
Ejemplo 193

193A. 1-(3-(2-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-il)ciclopropanol



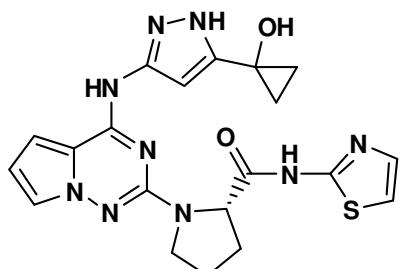
25 Se hizo reaccionar 1-(3-amino-1H-pirazol-5-il)ciclopropanol (véase J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660 para el procedimiento relacionado) (288 mg, 2,07 mmol) en alcohol isopropílico (15 ml) con el material de **1B** (300,1 mg, 1,60 mmol) usando el procedimiento descrito en **191A**. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver anteriormente para los detalles generales) con un cartucho Flash 25+M usando un gradiente desde el 100 % de diclorometano hasta el 10-12 % de amoniaco 2 M en metanol: 88-90 % de cloruro de metileno para 12 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 148,5 mg (32 %) del compuesto del título como un sólido; EM: 291, 293 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min.

193B. Ácido (S)-1-(4-(5-(1-hidroxiciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



A una solución agitada del material de **193A** (190 mg, 0,65 mmol) en NMP anhídrico (3,5 ml) se añade una solución de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (647 mg, 5,62 mmol) en NaOH 5 M (1,1 ml, 5,5 mmol). Se añade N-metilmorfolina (142 µl, 1,29 mmol) después y la reacción se purga con nitrógeno. El vial se sella después y se calienta a 100 °C durante 24 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 12 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron al vacío para obtener 65,2 mg (27 %) del compuesto del título: EM: 370 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,66 min.

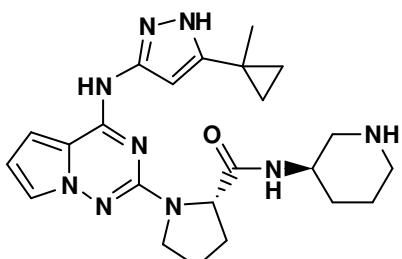
193C. (S)-1-(4-(5-(1-hidroxiclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



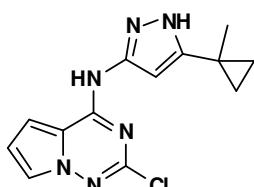
A una solución agitada del material de **193B** (36,5 mg, 0,099 mmol) en NMP anhídrico (1 ml) se añade 2-aminotiazol (29,7 mg, 0,297 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (6,7 mg, 0,05 mmol). La solución se purga con nitrógeno y se añaden clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0,198 mmol) y N-metilmorfolina (824 µl, 0,469 mmol). La solución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 18 h y el producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron al vacío para obtener 22,9 mg del compuesto del título como su sal de TFA y como una mezcla de enantiómeros: EM: 452 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,01 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 11,87 min.

20 Ejemplo 194

(S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

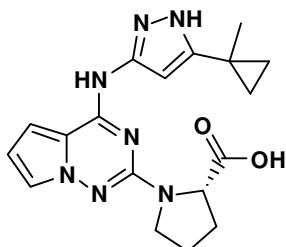


194A. 2-Cloro-N-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



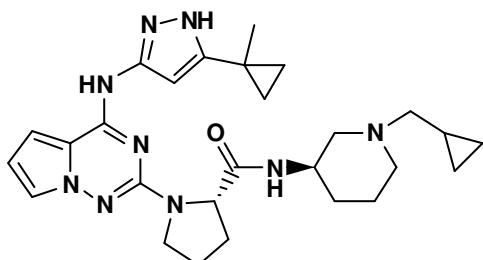
Se trató 5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (véase J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660 para el procedimiento relacionado) (1,31 g, 9,56 mmol) con el compuesto de **1B** (1,5 g, 7,98 mmol) usando el procedimiento descrito en **191A** para dar el compuesto del título (2,31 g, 100 %) como un sólido. EM: 289, 291 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,64 min.

5 **194B. Ácido (S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico**



A una solución agitada del material de **194A** (870 mg, 3,0 mmol) en NMP anhídrico (17 ml) se añade una solución de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (4,2 g, 36,4 mmol) en NaOH 5 M (6,9 ml, 34,5 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta hasta 135 °C durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se vierte en agua (225 ml) y diclorometano (150 ml). La capa orgánica se retira y la capa acuosa se trata con HCl 1,0 N acuoso (40 ml, 40 mmol) y se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y se secaron (Na_2SO_4). La concentración al vacío dio el compuesto del título (1,34 g) como un sólido; EM: 368 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,37 min.

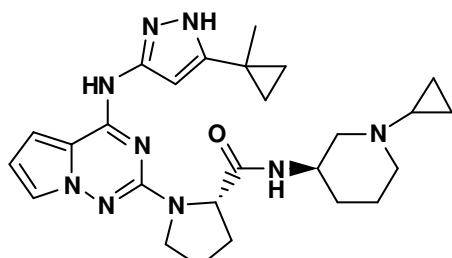
- 10 15 Un vial que contiene el compuesto de **194B** (573 mg, 1,56 mmol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (407 mg, 2,03 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (158 mg, 1,17 mmol) se trata con THF (11 ml) y N-metilmorfolina (893 μ l, 8,12 mmol), seguida por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (538 mg, 2,81 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y los compuestos volátiles se evaporan. Los sólidos resultantes se disuelven en diclorometano (15 ml), se añade ácido trifluoroacético (4 ml) y la solución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 10 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando tres cartuchos de extracción de 1 gramo (20 cm^3) Waters Oasis® MCX, usando el procedimiento general descrito anteriormente, para dar el compuesto del título (**194**) (510 mg, 73 %) como un sólido: EM: 450 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,01 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,8 min; 500 MHz, RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7, 40-7, 32 (m, 1H), 6, 87-6, 78 (m, 1H), 6, 53-6, 31 (m, 2H), 4, 55-4, 44 (m, 1H), 3, 87-3, 70 (m, 2H), 3, 64-3, 50 (m, 1H), 2, 99-2, 89 (m, 1H), 2, 85-2, 75 (m, 1H), 2, 52-2, 34 (m, 2H), 2, 31-2, 20 (m, 1H), 2, 18-2, 08 (m, 1H), 2, 05-1, 92 (m, 2H), 1, 76-1, 65 (m, 1H), 1, 62-1, 51 (m, 1H), 1, 46 (s, 3H), 1, 44-1, 26 (m, 2H), 1, 04-0, 95 (m, 2H), 0, 84-0, 74 (m, 2H).
- 20 25 30 **Ejemplo 195**
- (S)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



A una solución de material de **194C** (60 mg, 0,134 mmol) en metanol (2,5 ml) se añade ácido acético glacial (6 μ l) y ciclopropanocarbaldehído (47 μ l, 0,63 mmol). Se añade cianoborohidruro de sodio (1,0 M en THF, 536 μ l, 0,536 mmol) y la solución resultante se deja en reposo a temperatura ambiente durante 30 min. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm^3) Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente para dar 64 mg (96 %) del compuesto del título: EM: 504 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,08 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,2 min.

Ejemplo 196

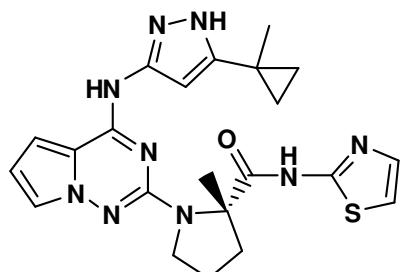
(S)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



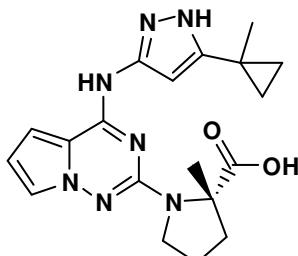
- 5 A una solución del compuesto de **194C** (60 mg, 0,134 mmol) en metanol (2,5 ml) se añade ácido acético glacial (6 µl) y (1-etoxiciclopropiloxy)trimetilsilano (148 µl, 0,74 mmol). Se añade después cianoborohidruro de sodio (1,0 M en THF, 536 µl, 0,536 mmol) y la solución resultante se calienta a 48 °C durante la noche. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente para dar 48,1 mg (73 %) del compuesto del título como un sólido: EM: 490 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,06 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 13,0 min; 500 MHz RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,38 (a ancho, 1H), 6, 88-6, 80 (m, 1H), 6, 56-6, 40 (m, 2H), 4, 61-4, 47 (m, 1H), 3, 92-3, 83 (m, 1H), 3, 77-3, 65 (m, 1H), 3, 62-3, 50 (m, 1H), 2, 78-1, 83 (m, 8H), 1, 62-1, 21 (m, 8H), 1, 05-0, 91 (m, 2H), 0, 85-0, 69 (m, 2H), 0, 45-0, 30 (m, 2H), 0, 28-0, 11 (m, 2H).
- 10
- 15

EJEMPLO 197

(S)-2-metil-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 20 **197A. Ácido (S)-2-metil-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico**

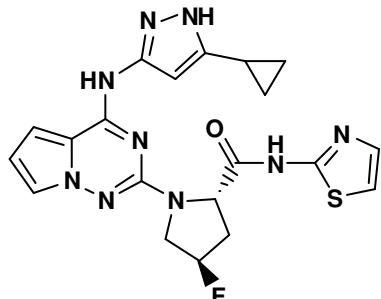


- 25 A una solución de material de **194A** (400 mg, 1,38 mmol) en NMP anhídrico (17 ml) se añade una solución de ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (2,15 g, 16,6 mmol) en NaOH 5 M (3,22 ml, 16,11 mmol). La solución resultante se calienta a 155 °C durante 50 h. La reacción se vierte en agua (85 ml) y se extrae con diclorometano (65 ml). La capa orgánica se desecha y la capa acuosa se acidifica con HCl 1 N hasta un pH final de 2-3 y después se extrae con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secan (Na₂SO₄). La evaporación al vacío dio el compuesto del título bruto como un aceite: EM: 382 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,45 min.
- 30 Un vial que contiene el compuesto de **197A** (66 mg), 2-aminotiazol (173 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (26 mg) se trata secuencialmente con NMP (1 ml), N-metilmorfolina (101 µl) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-

5 etilcarbodiimida (40 mg). La reacción se calienta a 55 °C durante 9 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 95 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 6,0 mg del compuesto del título (**197**) como un sólido: EM: 464 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,62 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 13,7 min.

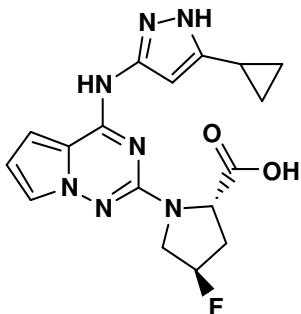
EJEMPLO 198

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



10

198A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico

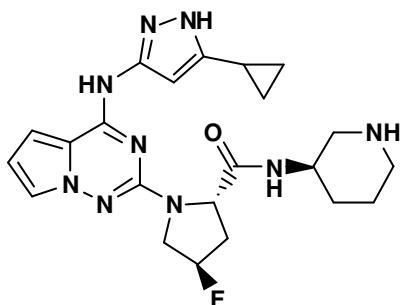


15 Una mezcla del material de **1C** (1,77 g, 6,43 mmol) y ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1,989 g, 14,9 mmol) en un recipiente a presión de 48 ml se trata con NMP (20 ml) seguido por N,N-diisopropiletilamina (1,43 ml, 8,20 mmol). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (2,88 ml, 14,4 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 115 °C durante 45 h, a 135 °C durante 24 h y finalmente a 117 °C durante 15 h. La mezcla de reacción bruta se purifica en agua (300 ml) y diclorometano (200 ml). La capa orgánica se retira y la capa acuosa se extrae con diclorometano adicional (3 x 50 ml). La capa acuosa se trata con HCl 1,0 N acuoso (18-20 ml) hasta un pH 2-3 y se extrae con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron (Na₂SO₄). La concentración al vacío dio el compuesto del título (1,97 g) como un sólido que es el 70 % puro por HPLC y se usa como tal para las reacciones descritas más adelante; EM: 372 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,83 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 6,8 min; 300 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7, 38 (s, 1H), 6, 91-6, 81 (m, 1H), 6, 52-6, 44 (m, 1H), 6, 34 (s, 1H), 5, 41 (d, 1H, J = 53, 4 Hz), 4, 73 (t, 1H, J = 8, 1 Hz), 4, 14-3, 70 (m, 2H), 2, 87-2, 64 (m, 1H), 2, 44-2, 21 (m, 1H), 2, 00-1, 86 (m, 1H), 1, 06-0, 92 (m, 2H), 0, 88-0, 72 (m, 2H).

20 25 Un vial que contiene el compuesto de **198A** (415 mg), 2-aminotiazol (780 mg) e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (146 mg) se trata secuencialmente con NMP (8 ml), N-metilmorfolina (640 µl) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-30 etilcarbodiimida (365 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se calienta a 48 °C durante 16 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 86 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando dos cartuchos de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 181,5 mg del compuesto del título puro (**198**) (36 %) como un sólido: EM: 454 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,6 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,5 min.

EJEMPLO 199

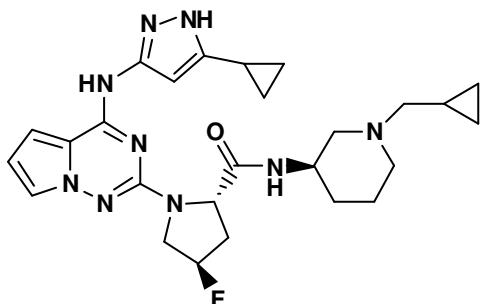
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Un vial que contiene el compuesto de **198A** (147 mg), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (105 mg) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (40 mg) se trata con THF (3 ml) y N-metilmorfolina (225 μ l), seguidos por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-étilcarbodiimida (130 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5-2 h y los compuestos volátiles se evaporan. Los sólidos resultantes se disuelven en diclorometano (3 ml), se añade ácido trifluoroacético (3 ml) y la solución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 12 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando tres cartuchos de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, usando el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 33 mg del compuesto del título como un sólido: EM: 454 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,94 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 15,3 min.

EJEMPLO 200

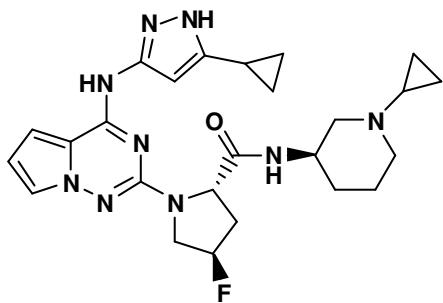
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida



Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo **195**. Partiendo del compuesto de **199** (13 mg, 0,029 mmol), seguido por HPLC preparativa (el 15 % de disolvente B hasta el 90 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y procesando las fracciones deseadas que contienen el producto para dar su base libre con un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente, dio 10,5 mg (72 %) del compuesto del título puro como un sólido: EM: 508 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,3 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 16,5 min.

EJEMPLO 201

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida



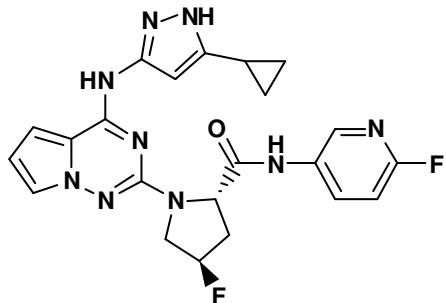
Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo **196**. Partiendo del compuesto **199** (13 mg, 0,029 mmol), seguido por HPLC preparativa (el 15 % de disolvente B hasta el 90 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y procesando las fracciones deseadas que contienen el producto para dar su base libre con un cartucho de extracción de 1 gramo (20

25

cm^3) Waters Oasis® MCX usando el procedimiento general descrito anteriormente, dio 9,8 mg (69 %) del compuesto del título puro: EM: 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,96 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 15,34 min.

EJEMPLO 202

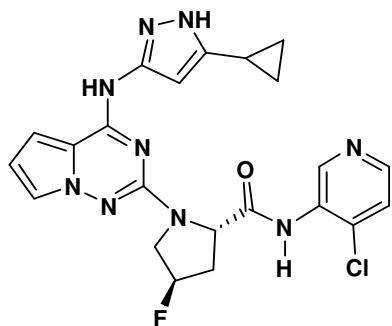
- 5 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



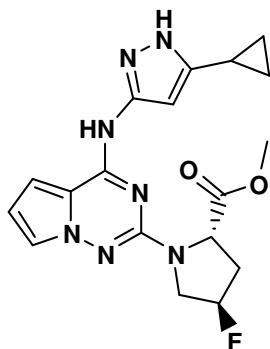
El compuesto de **198A** (777 mg), 2-fluoro-5-aminopiridina (2,35 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (256 mg), se trata secuencialmente con NMP (10 ml), N-metilmorfolina (2,1 ml) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiímidia (777 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 14 % de disolvente B hasta el 82 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando dos cartuchos de extracción de 6 gramos (35 cm^3) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 374,4 mg del compuesto del título puro (38,4 %) como un sólido: EM: 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,85 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 11,16 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,24 (s,1H), 8,01 (s ancho,1H), 7,36 (s,1H), 7,01-6,93 (m,1H), 6,87-6,78 (m,1H), 6,47 (s,1H), 6,33 (s ancho,1H), 5,40 (d,1H,J = 53,7 Hz), 4,77 (t,1 H), 4,28-4,11 (m,1H), 3,95-3,76 (m,1H), 2,79-2,62 (m,1H), 2,46-2,27 (m,1H), 1,87-1,73 (m,1H), 0,97-0,84 (m,2H), 0,77-0,61 (m,2H).

EJEMPLO 203

- 20 (2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida



203A. 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



A una solución del compuesto **198A** (2,21 g, 4,7 mmol) en 40 ml de metanol se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (1,08 g, 8 mmol), N-metilmorfolina (1,76 ml, 16 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,53 g, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de un tiempo total de 4 horas la mezcla se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución NaHCO₃ acuosa saturada, agua y salmuera, se secó sobre

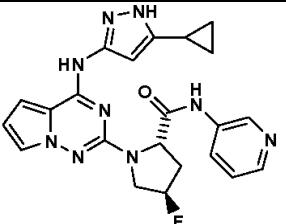
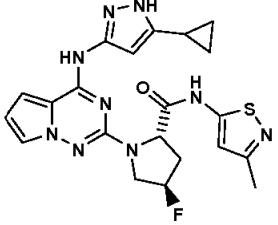
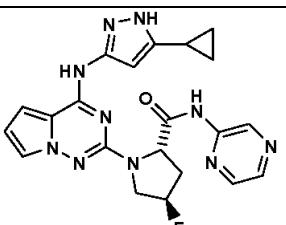
- 5 MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en un sistema Horizon Biotage, usando un cartucho 40-M (acondicionado con el 95 % de diclorometano + el 5 % de acetato de etilo) y se eluyó con un gradiente desde el 5 % de acetato de etilo en diclorometano hasta el 100 % acetato de etilo. Se aislaron 997,8 mg del compuesto del título. CLEM m/e = 385, [M+H]⁺, Tiempo de retención 1,45 min.

- 10 Se disolvió 3-amino-4-cloro-piridina (142 mg, 1,1 mmol) en 5 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de isopropil-magnesio (2 M en THF, 0,5 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió una solución del compuesto **203A** (37 mg, 0,095 mmol, en 5 ml de THF). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, después 1 hora a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se sumerge brevemente en un baño de acetona/hielo seco y la reacción se inactiva mediante la adición de una mezcla de 1 ml de ácido trifluoroacético y 5 ml de metanol. Después de la evaporación de los compuestos volátiles el producto se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 18,0 mg del compuesto del título puro como un sólido marrón pálido. CLEM m/e = 482 ([M+H]⁺), Tiempo de retención 1,20 min en columna Phenomenex 10u, 4,6 x 50 mm, gradiente durante 2 minutos del 5 % de CH₃CN en agua hasta el 95 % de CH₃CN + el 5 % de agua, tamponado con NH₄OAc 10 mM. Tiempo de retención de HPLC analítica 4,95 min, en columna Waters Sunfire C18 4,6 x 150 mm, 3,5 um, 5 min de gradiente, 10-90 % de B, 1 ml/min de caudal. Disolvente A: 5 % de CH₃CN – 95 % de H₂O – 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de CH₃CN – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA.
- 15
- 20

EJEMPLOS 204 A 206

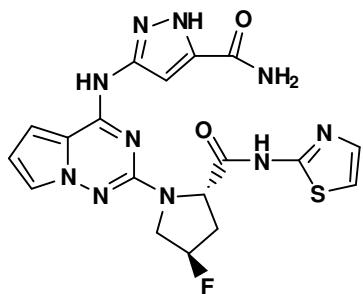
- 25 La **Tabla 10** contiene los Ejemplos **204** a **206**, que se prepararon usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **203**, partiendo de **203A** y usando la heteroarilamina apropiada. Las condiciones de CLEM (a) y de HPLC analítica (b) son tal como se describen en el Ejemplo **203**.

TABLA 10

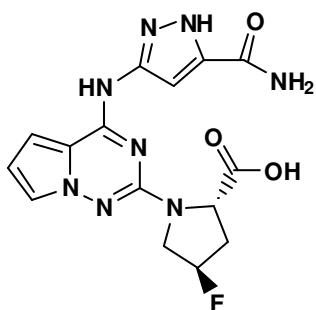
Ejemplo	Compuesto	T de ret.	CLEM [M+H] ⁺
204	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,14 (a) 5,03 (b)	448
205	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,24 (a) 5,34 (b)	468
206	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,13 (a) 4,35 (b)	449

EJEMPLO 207

5 3-((2S,4R)-4-fluoro-2-(tiazol-2-ilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



207A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-carbamoil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico



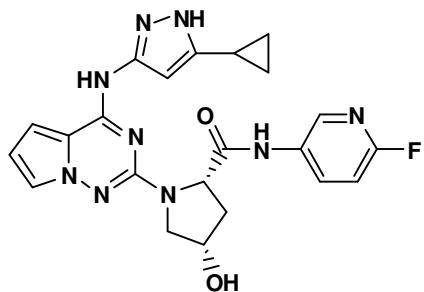
5 Una mezcla del material de **166C** (91,1 mg, 0,328 mmol) y ácido (2S,4R-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (253 mg, 1,90 mmol) se trata con NMP (2 ml) seguido por NaOH 5 M (304 µl, 1,52 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 112 °C durante 5 días. La mezcla de reacción bruta se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran al vacío para dar 74,4 mg del compuesto del título (sal de TFA posible); EM: 375 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,45 min.

10 Una mezcla del material de **166C** (91,1 mg, 0,328 mmol) y ácido (2S,4R-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (253 mg, 1,90 mmol) se trata con NMP (2 ml) seguido por NaOH 5 M (304 µl, 1,52 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 112 °C durante 5 días. La mezcla de reacción bruta se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran al vacío para dar 74,4 mg del compuesto del título (sal de TFA posible); EM: 375 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,45 min.

15 Un vial que contiene el compuesto de **207A** (74,4 mg), 2-aminotiazol (144 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (44 mg) se trata secuencialmente con DMF (2 ml), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (188 mg) y después N-metilmorfolina (250 µl). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 5 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 12 min) para dar el compuesto del título puro **207**; EM: 457 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,49 min.

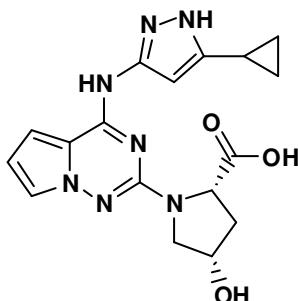
EJEMPLO 208

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



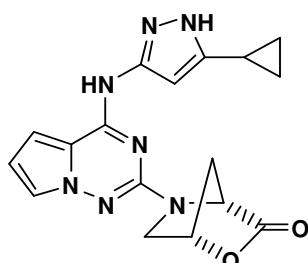
20 Una mezcla del material de **166C** (91,1 mg, 0,328 mmol) y ácido (2S,4R-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (253 mg, 1,90 mmol) se trata con NMP (2 ml) seguido por NaOH 5 M (304 µl, 1,52 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 112 °C durante 5 días. La mezcla de reacción bruta se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran al vacío para dar 74,4 mg del compuesto del título (sal de TFA posible); EM: 375 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,45 min.

25 Un vial que contiene el compuesto de **207A** (74,4 mg), 2-aminotiazol (144 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (44 mg) se trata secuencialmente con DMF (2 ml), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (188 mg) y después N-metilmorfolina (250 µl). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 5 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 12 min) para dar el compuesto del título puro **207**; EM: 457 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,49 min.



Una mezcla del material de **1C** (7,06 g, 25,7 mmol) y ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (24,3 g, 185 mmol) en un recipiente a presión de 350 ml se trata con NMP (100 ml). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (36,8 ml, 184 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,0 ml, 28,7 mmol) y la reacción se purga con nitrógeno, 5 se sella y se calienta a 133 °C durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá a temperatura ambiente y después se vierte en agua (500 ml) y diclorometano (350 ml). La capa orgánica se extrae con agua adicional (1 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se tratan lentamente con HCl 1,0 N acuoso (194 ml) hasta un pH 2-3 para dar un precipitado, que se filtra, se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca durante 24 h a alto vacío a 30 °C para dar 10 4,20 g del compuesto del título con el 90 % de pureza como un sólido. El filtrado acuoso se extrae después con acetato de etilo mezclado con metanol al 2 % (2 x 500 ml). La capa orgánica se lava con agua (75 ml) y se filtra para retirar producto precipitado, que se seca al vacío para dar 1,98 g del compuesto del título puro al 95 % adicional. Finalmente, las capas orgánicas combinadas se evaporaron lentamente hasta un volumen total de alrededor de 15 50-75 ml y se filtraron para dar 2,36 g de compuesto del título > 95 % de pureza como un sólido. El peso combinado del compuesto del título es 8,54 g (90 %); EM: 370 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,94 min; 500 MHz, RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,17 (s ancho, 2H), 10,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,47-6,31 (m, 2H), 4,96 (s ancho, 1H), 4,51 (s ancho, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,72 (s ancho, 1H), 3,50-3,08 (m, 1H), 2,57-2,38 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 0,97-0,86 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 2H).

208B. (1S,4R)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona



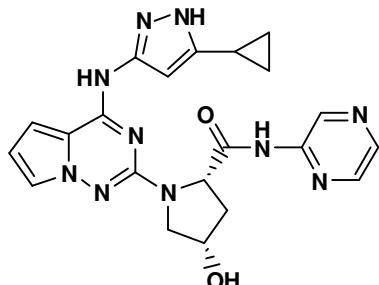
Una mezcla del compuesto de **208A** (4,20 g, 11,4 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (500 mg) se trata secuencialmente con THF (400 ml), N-metilmorfolina (3,80 ml) y después se añade por último clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (3,20 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min y después se calienta a refluo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Los compuestos volátiles se evaporan y el 20 material bruto se disuelve en acetato de etilo (800 ml) y agua (600 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Na₂SO₄). La concentración al vacío dio 1,89 g del compuesto del título como un sólido, que tiene el 89 % de pureza por CL/EM y se usa directamente como se describe más adelante sin purificación adicional: EM: 352 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,11 min. 300 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,48-7,38 (m, 1H), 6,97-6,84 (m, 1H), 6,68-6,42 (m, 2H), 5,26 (s ancho, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 3,79 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,54 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 2,46-2,16 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,04-0,91 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 2H); IR (KBr) 1789 cm⁻¹.

Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (382 mg, 3,41 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se trata lentamente revolviendo con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 1,62 ml, 3,24 mmol). Después de 10-15 min, se añade el compuesto de **208B** (0,357 mmol) y la mezcla se revuelve rápidamente en atmósfera de nitrógeno. 35 Después de 40 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de TFA (260 µl, 3,4 mmol) en metanol (8 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 81 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 106,1 mg del compuesto del título puro **208** (64 % durante 2 etapas) como un sólido: EM: 464 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,57 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 11,35 min; 300 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,32 (s ancho, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,55-6,45 (m, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,63-4,49 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 2H), 2,71-2,44 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,95-1,73 (m, 1H), 1,02-0,84 (m,

2H), 0,80-0,58 (m, 2H).

EJEMPLO 209

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

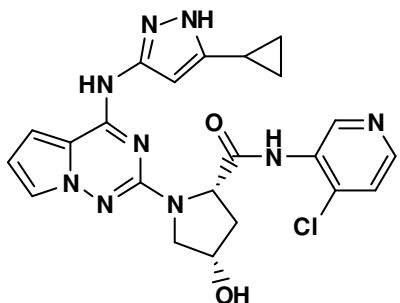


5

Usando el procedimiento descrito en **208C**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por 2-aminopirazina, el compuesto de **208B** (0,326 mmol) se convierte en 102 mg (70 % durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación por HPLC preparativa tenía un gradiente que usa el 15 % de disolvente B hasta el 83 % de disolvente B en un periodo de 12 min: EM: 447 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,1 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 9,97 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,41 (s ancho, 1H), 6,94-6,77 (m, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 4,62-4,44 (m, 1H), 3,91-3,60 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 1H), 1,02-0,85 (m, 2H), 0,82-0,61 (m, 2H).

EJEMPLO 210

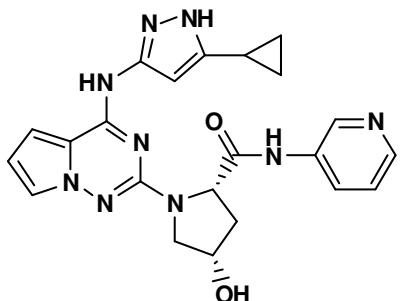
15 (2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



Usando el procedimiento descrito en **208C**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por 3-amino-4-cloropiridina, el compuesto de **208B** (0,236 mmol) se convierte en 69 mg (61 % durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación por HPLC preparativa tenía un gradiente que usa el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 12 min: EM: 480, 482 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,07 min.

EJEMPLO 211

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



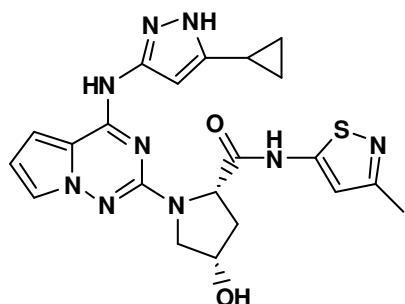
25 Usando el procedimiento descrito en **208C**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por 3-aminopiridina, el ejemplo **208B** (0,241 mmol) se convierte en 61 mg (57 % durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un

sólido. La purificación por HPLC preparativa tenía un gradiente que usa el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min): EM: 446 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,84 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 8,61 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,30-8,12 (m, 1H), 7,98, (s ancho, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (s ancho, 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,62-4,42 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,65-2,43 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 2H), 0,77-0,53 (m, 2H).

5

EJEMPLO 212

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



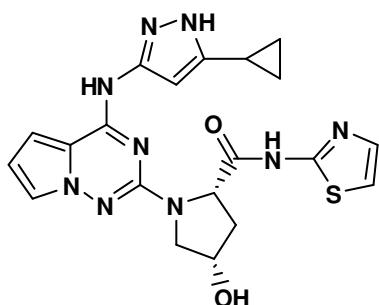
10

Usando el procedimiento descrito en **208C**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por clorhidrato de 5-amino-3-metil-isotiazol (con dos veces la cantidad de cloruro de isopropilmagnesio añadido para contar con la neutralización de la sal de HCl), el compuesto de **208B** (0,241 mmol) se convierte en 62,8 mg (56 % durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación por HPLC preparativa tenía un gradiente que usa el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min): EM: 466 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,07 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,48 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 4,97-4,68 (m, 1H), 4,53 (s ancho, 1H), 3,81-3,64 (m, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,04-0,85 (m, 2H), 0,80-0,62 (m, 2H).

15

EJEMPLO 213

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Una mezcla del compuesto de **208A** (228 mg, 0,617 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (75 mg) se trata secuencialmente con THF (8 ml), N-metilmorfolina (205 μ l) y después se añade por último clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (196 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después a 50 °C durante 2 h. Esto se llama reacción "A". En un vial aparte, se prepara una solución fría de 2-aminotiazol (370 mg, 3,69 mmol) en THF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. Esta solución se trata después lentamente revolviendo con bromuro de etilmagnesio (1,0 M en THF; 3,1 ml, 3,1 mmol). Después de 5 min, esta solución se añadió al vial de reacción anterior "A" y la mezcla se revuelve rápidamente en atmósfera de nitrógeno. Después de 25 min, se añade NMP (3 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, se enfriá a –20 °C y se inactiva con TFA (290 μ l, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se purifica después por HPLC preparativa (usando el 14 % de disolvente B hasta el 83 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando dos cartuchos de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 140,8 mg del compuesto del título puro (51 % durante 2 etapas) como un sólido: EM: 452 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,16 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 11,06 min; 300 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,40-7,36 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 3,35 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 3,35 Hz), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,48-6,44 (m, 1H), 6,24 (s ancho, 1H), 4,92-4,73 (m, 1H), 4,53 (s ancho, 1H), 3,84-3,68 (m, 2H), 2,59-2,47 (m,

25

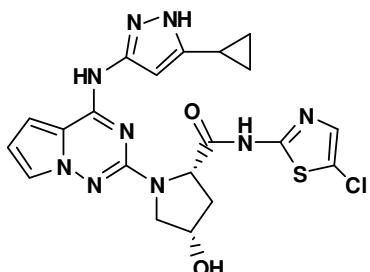
30

35

1H), 2,33 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,82 (s ancho, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,79-0,69 (m, 2H).

EJEMPLO 214

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



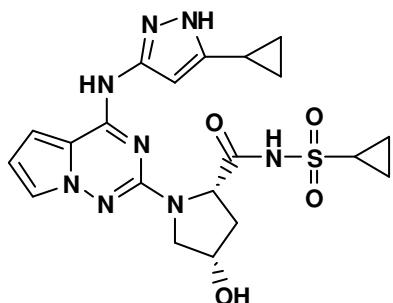
5

Usando el procedimiento descrito en **208C**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (con dos veces la cantidad de cloruro de isopropilmagnesio añadido para contar con la neutralización de la sal de HCl), el compuesto de **208B** (4,52 mmol) se convierte en 108 mg (40 % durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente que usa el 17 % de disolvente B hasta el 89 % de disolvente B en un periodo de 12 min): EM: 488, 486 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,53 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,3 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,39 (s ancho, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,80 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 4,53 (s ancho, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,31 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,84 (s ancho, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

10

EJEMPLO 215

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



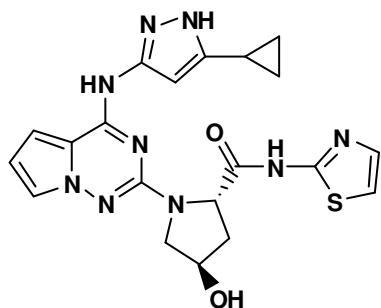
20

Usando el procedimiento descrito en **208C**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por ciclopropilsulfonamida, el compuesto de **208B** (0,127 mmol) se convierte en 43,3 mg (72 % durante 2 etapas) del compuesto del título como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente que usa el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min: EM: 473 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,96 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento E) = 9,06 min; 400 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,41-7,30 (m, 1H), 6,89-6,70 (m, 1H), 6,51-6,38 (m, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,12-0,88 (m, 4H), 0,84-0,65 (m, 4H).

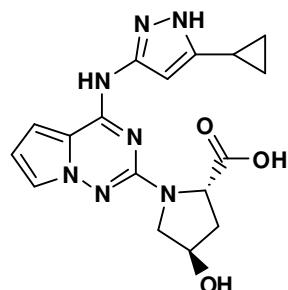
25

EJEMPLO 216

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



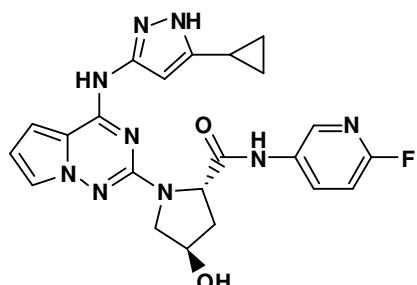
216A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



- 5 Una mezcla del material de **1C** (1,114 g, 4,05 mmol) y ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (6,46 g, 49,3 mmol) en un recipiente a presión de 48 ml se trata con NMP (23 ml). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (9,4 ml, 47 mmol) y la reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 23 h. La mezcla de reacción bruta se vierte en agua (300 ml) y díclorometano (200 ml). La capa orgánica se retira y la capa acuosa se trata con HCl 1,0 N acuoso (50 ml,) hasta un pH 2-3 para dar un precipitado. Se añade acetato de etilo (350 ml) y el precipitado se disuelve. La capa orgánica se lava con agua (2 x 30 ml) y salmuera (75 ml) y se seca (Na_2SO_4). La concentración al vacío dio el compuesto del título (1,51 g, 100 %) como un sólido (81 % de pureza por HPLC). Este material se usa como se describe más adelante: EM: 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,27 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 5,33 min.
- 10 Un vial que contiene el compuesto de **216A** (227 mg), 2-aminotiazol (480 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (107 mg) se trata secuencialmente con NMP (3,5 ml), N-metilmorfolina (615 μl) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-étilcarbodiimida (240 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y después a 50 °C durante 60 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 12 min) para dar 61,0 mg (22 %) del compuesto del título **216** como un sólido; EM: 452 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,8 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 8,84 min; 300 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,41 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 4,99-4,78 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 2,49-2,21 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 2H).
- 20

EJEMPLO 217

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



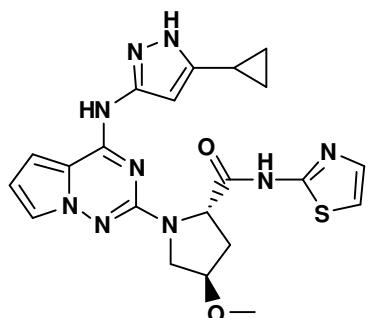
Un vial que contiene el compuesto de **216A** (103 mg), 2-fluoro-5-aminopiridina (237 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (38 mg), se trata secuencialmente con NMP (2,5 ml), N-metilmorfolina (330 μl) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-étilcarbodiimida (130 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y a 48°C durante 3 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de

disolvente B en un periodo de 12 min) para dar 32,3 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido; EM: 464 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,25 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,62 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,46 (s ancho, 1H), 6,35 (s ancho, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,94-0,83 (m, 2H), 0,76-0,61 (m, 2H).

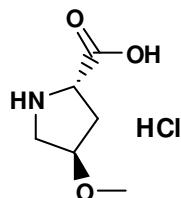
5

EJEMPLO 218

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



10 **218A. Clorhidrato del ácido (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico**

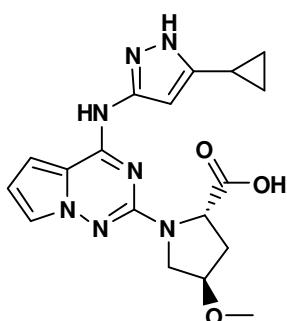


Una solución agitada de ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (25,6 g, 111 mmol) se trata en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (9,3 g, 388 mmol) y yoduro de metilo (31,5 g, 222 mmol) usando un procedimiento similar al que se publicó para el análogo CBZ en J. Med. Chem. 1988, 31, 875, excepto que el reflujo se lleva a cabo durante 16 h. El producto bruto extraído de esta reacción de alquilación, ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, se disuelve después en diclorometano (200 ml), se enfriá a 0 °C, se trata con HCl 4 N en dioxano (100 ml) y después se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después del enfriamiento adicional a -20 °C durante 3 h, el precipitado se recoge por filtración, se lava con dietiléter y se seca al vacío para dar 18,5 g (92 %) de la sal mono-HCl pura del ácido (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico: EM: 146 ($M+H$)⁺; RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 14,02 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,10 (s ancho, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H); [α]_D²² -29,7 (CH₃OH).

15

20

218B .Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



25

Una mezcla del compuesto del compuesto de **1C** (2,0 g, 7,3 mmol) y ácido (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, sal de HCl, **218A** (8,07 g, 44,4 mmol) en un recipiente a presión de 150 ml se trata con NMP (50 ml) seguido por NaOH 5 M (17,4 ml, 87 mmol). Después se añade N,N-diisopropiletilamina (1,53 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agita, se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 26 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá y se vierte en agua (500 ml) y diclorometano (500 ml). La capa orgánica se retira y la capa acuosa se

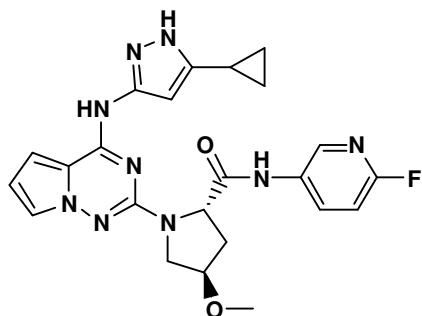
30

extrae con diclorometano adicional (1 x 100 ml). Las capas de diclorometano combinadas se extraen con agua (150 ml) y las capas acuosas combinadas se acidifican después con HCl 1,0 N (47 ml) a un pH 2-3 y se extraen con acetato de etilo (600 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (1 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Na_2SO_4). El extracto se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 25 ml y después lentamente se añade rápidamente a dietiléter (220 ml) para dar un precipitado. La filtración y secado al vacío dio 1,50 g del compuesto del título (54 %) como un sólido, que tiene > 95 % de pureza por HPLC: EM: 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,14 min.

Un vial que contiene el compuesto de **218B** (30 mg, 0,078 mmol), 2-aminotiazol (78 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11,6 mg), se trata secuencialmente con NMP (2 ml), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (18 mg) y después N-metilmorfolina (51 μl). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título **218**, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 12 mg del compuesto del título puro (33 %) como un sólido; EM: 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,23 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,04 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,39 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,34 (s ancho, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 6,28 (s ancho, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 0,97-0,87 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 2H).

20 EJEMPLO 219

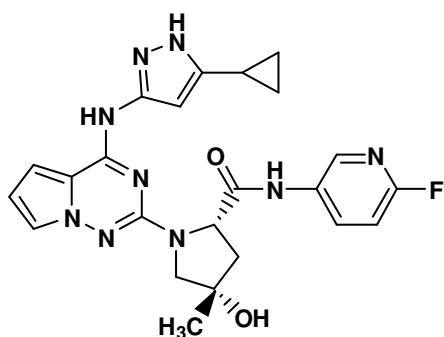
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2-f]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



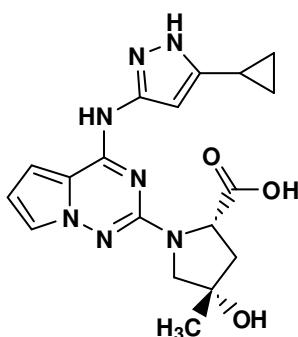
Un vial que contiene el compuesto de **218B** (34 mg, 0,089 mmol), 2-fluoro-5-aminopiridina (99 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13 mg) se trata secuencialmente con NMP (1,5 ml), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (20 mg) y después N-metilmorfolina (58 μl). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 17 % de disolvente B hasta el 77 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 26 mg del compuesto del título puro (61 %) como un sólido; EM: 478 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,21 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 9,85 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,24 s ancho, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 8,85, 2,75 Hz), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 6,32 (s ancho, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,72-0,63 (m, 2H).

EJEMPLO 220

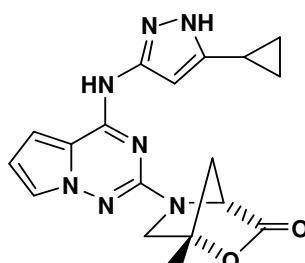
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida



220A. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico



- 5 Una mezcla del material de **1C** (300 mg, 1,09 mmol) y 3,38 mmol de ácido (2S,4S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico, sal de TFA, [preparado a partir de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico y bromuro de metilmagnesio (3 M en dietiléter), usando un procedimiento similar al que se publica en J. Med. Chem. 1988, 31, 1148 para el análogo CBZ correspondiente y bromuro de fenilmagnesio. El grupo N-boc se eliminó con TFA en diclorometano seguido por concentración y secado al vacío a un peso constante] en un recipiente a presión de 38 ml se trata con NMP (8 ml) seguido por N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,54 mmol). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (1,28 ml, 6,4 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 24 h, se añade NaOH 5 M adicional (0,8 ml) y la mezcla se calienta después a 135 °C durante 36 h. La mezcla de reacción bruta se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran parcialmente al vacío y se extraen con acetato de etilo (2 x 85 ml) para dar 236 mg (56 %) del compuesto del título como un sólido: EM: 384 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,1 min; 400 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,54-7,48 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 6,11 (s ancho, 1H), 4,69 (dd, 1H, J = 9,1, 3,0 Hz), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 2H).
- 10
- 15
- 20 **220B.** (1S,4R)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1-metil-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-ona

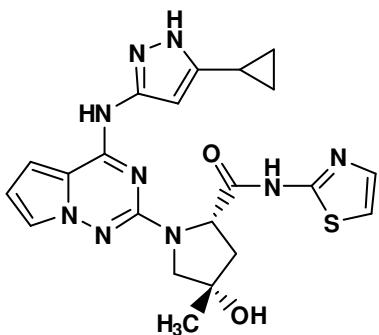


Una mezcla del compuesto de **220A** (36,7 mg, 0,096 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14 mg), se trata secuencialmente con NMP (1,5 ml), N-metilmorfolina (58 µl) y después se añade por último clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (22 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 15,2 mg del compuesto del título puro (43 %) como un sólido; EM: 366 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,19 min.

Usando un procedimiento similar al que se describe en **208C**, el compuesto de **220B** (16,3 mg, 0,045 mmol) se transforma en el compuesto del título puro. La purificación de HPLC preparativa usa un gradiente que consiste en el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min. Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 11,8 mg (55 %) del compuesto del título puro **220** como un sólido: EM: 478 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,23 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,93 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,75-0,59 (m, 2H).

EJEMPLO 221

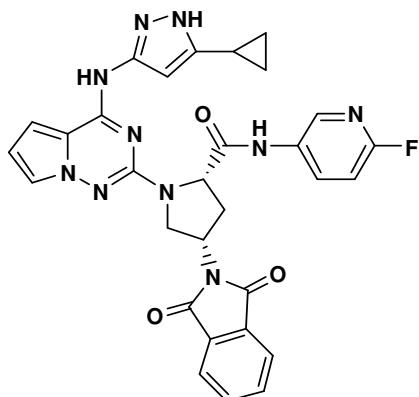
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-4-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Una mezcla del compuesto de **220A** (30 mg, 0,078 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11,6 mg), se trata secuencialmente con THF (1,1 ml), N-metilmorfolina (43 µl) y después se añade por último clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (18 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Esto se llama reacción "A". En un vial aparte, se prepara una solución fría de 2-aminotiazol (196 mg, 1,96 mmol) en THF (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. Esta solución se trata después lentamente revolviendo con bromuro de etilmagnesio (1,0 M en THF; 1,57 ml, 1,57 mmol). Después de 10 min, esta solución se añadió al vial "A" de la reacción anterior y la mezcla se revuelve rápidamente en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añade una solución de TFA (121 µl) en metanol (5 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 14,8 mg del compuesto del título puro (41 % durante 2 etapas) como un sólido: EM: 466 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,22 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 15,15 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,41-7,37 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,45 (s ancho, 3H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 2H).

EJEMPLO 222

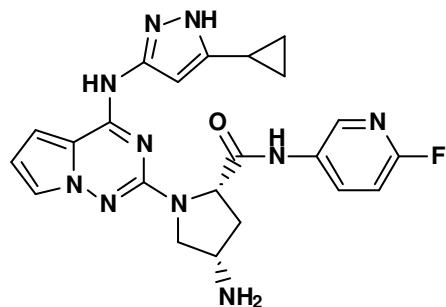
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



A una suspensión agitada magnéticamente del compuesto del Ejemplo **217** (79,6 mg, 0,172 mmol), ftalimida (68,1 mg) y trifenilfosfina (145,7 mg) en THF anhídrico (3,4 ml) se añade azodicarboxilato de diisopropilo (106 µl). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 min, se inactiva con agua y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 15 min). Tres cuartos de las fracciones que contienen el producto de este ejemplo se procesan a continuación tal como se describen en el ejemplo **223**. Un cuarto de las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 2,5 mg del compuesto del título puro (como una sal de TFA) como un sólido: EM: 593 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,59 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,34 (s ancho, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H).

EJEMPLO 223

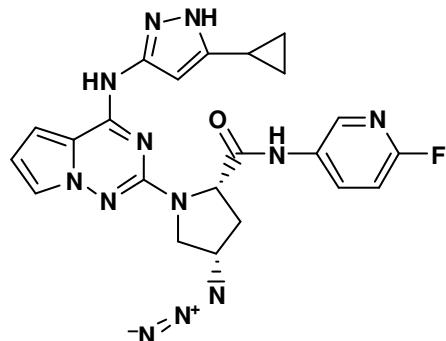
(2S,4S)-4-amino-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



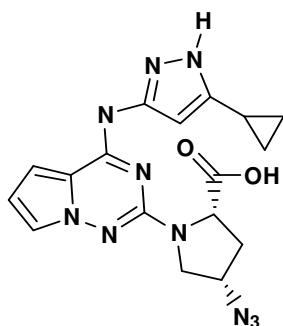
Tres cuartos de las fracciones que contienen el producto del Ejemplo **222** anterior se aplican a un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar una solución en aproximadamente 15 ml del amoniaco 2 M en eluyente de metanol. Esta solución se trató después con hidrato de hidrazina (300 µl), se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y se purificó por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 3,8 mg del compuesto del título puro como un sólido: EM: 463 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,88 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 9,76 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,98 (dd, 1H, 8,9, 3,1 Hz), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H).

EJEMPLO 224

(2S,4S)-4-azido-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



224A.Ácido (2S,4S)-4-azido-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico

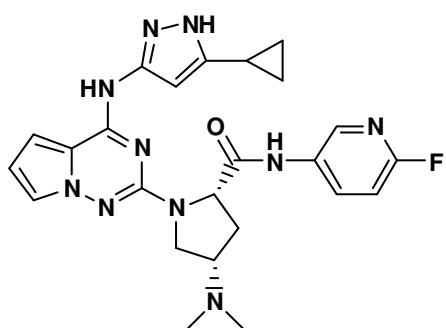


Una solución de (2S,4S)-Boc-4-azidoprolina (1,0 g, 3,90 mmol) se disuelve en cloruro de metíleno (20 ml) y se trata con TFA (aproximadamente 5 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, se evapora al vacío en un recipiente a presión de 48 ml, después se seca a alto vacío durante la noche para dar un jarabe. A este se añade el compuesto de **1C** (300 mg, 1,09 mmol), NMP (4,5 ml), N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) y NaOH 5 M (2,2 ml, 11 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 130 °C durante 3 h y después a 108 °C durante 117 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron parcialmente al vacío y se extrajeron con acetato de etilo hasta obtener, después de la evaporación al vacío, 217 mg (50 %) del compuesto del título, que tenía una pureza del 70 % por HPLC y se usó directamente como se describe a continuación: EM: 395 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,25 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 9,88 min.

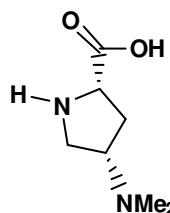
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo **219**, el compuesto de **224A** (75 mg) y 2-fluoro-5-aminopiridina (191 mg) se transforman en el compuesto del título **224** siguiendo la purificación por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 9,9 mg del compuesto del título (11 %), obtenido como su base libre, como un sólido, que tenía una pureza del 91 % por HPLC analítica: EM: 489 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 14,31 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,29 (s ancho, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,28 (s ancho, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,59-0,50 (m, 1H).

EJEMPLO 225

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(dimetilamino)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



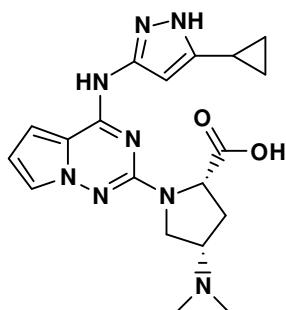
225A. Ácido (2S,4S)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico



A una solución agitada de (S)-1-terc-butil 2-metil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (Boc-Pro(4-ceto)-OMe; 2,42 g, 9,95 mmol), se añade en atmósfera de nitrógeno dimetilamina (2,0 M en THF; 13 ml, 26 mmol) y ácido acético glacial (950 mg, 16 mmol). A esta solución se añade cianoborohidruro de sodio (1,0 M en THF; 21 ml, 21 mmol) y la

reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade después dimetilamina adicional (2,0 M en THF; 10 ml, 20 mmol), la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se evapora al vacío. El sólido bruto resultante se digiere con acetato de etilo (250 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (30 ml) y salmuera (125 ml), se seca (Na_2SO_4), y se evapora al vacío para dar 2,49 g de un jarabe. Este material se disuelve en dioxano (65 ml) y agua (30 ml) y se trata con hidróxido de sodio 2 M acuoso (9,5 ml, 19 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se evapora hasta sequedad al vacío y después se seca a alto vacío durante 30 minutos. El material resultante se trata con cloruro de metileno (60 ml) y se añade lentamente TFA (aproximadamente 30 ml). La mezcla de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra al vacío y se seca además a alto vacío para dar 11,2 g de un jarabe viscoso del compuesto del título bruto. El jarabe se disuelve en metanol (30 ml), se trata con N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml), se evapora en un recipiente a presión de 48 ml, se seca a alto vacío durante 2 h y después se usa directamente: EM: 159 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM 0,23 min. (columna Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm 10 micrómetros, caudal de 4 ml/min y un gradiente lineal desde el 100 % de A (10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA) hasta el 10 % de B (90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA) en un periodo de 4 min).

225B. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico



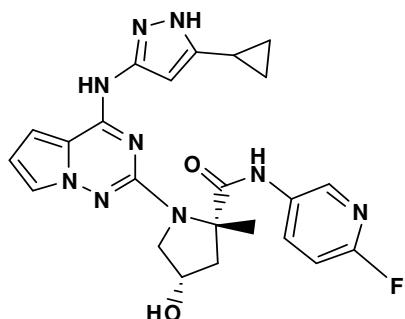
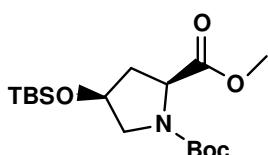
La cantidad total del material bruto de **225A** ácido (2S,4S)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico; máximo 9,95 mmol) en un recipiente a presión de 48 ml se trata con NMP (15 ml) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,5 mmol). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (8,0 ml, 40 mmol) seguido por el material de **1C** (414 mg, 1,51 mmol). La reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 120 °C durante 44 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá a temperatura ambiente, se trata con unos pocos ml de metanol, se filtra a través de Celite y después se filtra a través de un cartucho Supelco 10 g DSC-18, usando algo de metanol para lavar el material del cartucho.

La solución se evapora parcialmente y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente **B** hasta el 100 % de disolvente **B** en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran al vacío para dar 238,7 mg (39,9 %) del compuesto del título (> 90 % de pureza) como un sólido; EM 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,58 tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,00 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,45-7,41 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H).

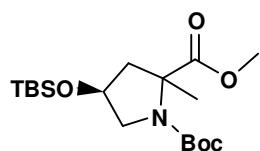
El compuesto de **225B** (30 mg, 0,076 mmol), 2-fluoro-5-aminopiridina (90 mg) e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (16 mg) se tratan secuencialmente con NMP (2 ml), N-metilmorfolina (120 μ l) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiímidia (55 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 82 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 9,4 mg del compuesto del título **225** (mezcla casi pura de epímeros de prolina C-2) como un sólido. La separación de estos epímeros se realiza por cromatografía en gel de sílice preparativa usando una placa Whatman de 0,5 mm con zona de preconcentración). La placa se desarrolla con acetato de etilo: metanol (92:8) que contiene el 0,5 % de trietilamina. La banda de elución más rápida es el compuesto del título, obtenido al eluir el corte de gel de sílice con acetato de etilo/metanol y la evaporación al vacío para dar 5,8 mg del compuesto del título puro como un sólido: EM: 491 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,78 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 11,50 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,26 (s ancho, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,52-6,44 (m, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H).

EJEMPLO 226

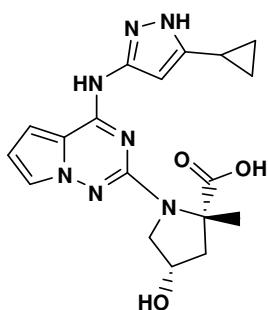
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida

**226A. 2-metil 4-(terc-butyldimethylsiloxy)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo**

5 Una mezcla de 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo (10 g, 40,7 mmol), imidazol (5,54 g, 81,4 mmol) y cloruro de t-butildimethylsiloilo (6,6 g, 45 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y NH₄Cl saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se obtuvieron 14 g de un producto aceitoso y se usó sin purificación adicional.

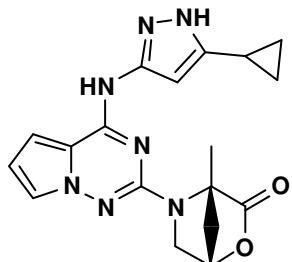
226B. 4-(terc-butyldimethylsiloxy)-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butil 2-metilo

10 LDA (2M en Heptano/THF/etilbenceno, 48,5ml, 97mmol) se mezcló con 100 ml THF a -78 °C y se agitó durante 5 min. Se añadió 4-(terc-butyldimethylsiloxy)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butil 2-metilo (14 g, 38,92 mmol) en 80 ml de THF gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h. Despues la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió Mel (4,85 ml, 77,8mmol) lentamente y la mezcla se agitó de -78 °C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con éter y se inactivó con HCl al 5 %. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se obtuvieron 18,5g del producto bruto como una mezcla diaestereomérica a C-2.

226C. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxílico

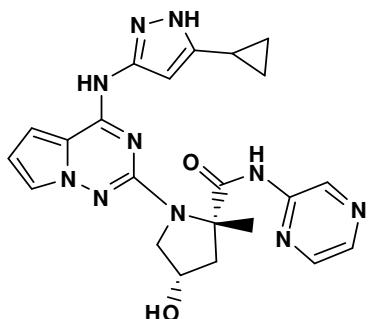
20 Una mezcla del compuesto **1C** (500mg, 1,8mmol) y **226B** (2250mg, 6mmol) y KOH (320mg, 5,7mmol) en un tubo de microondas 25 ml se trata con NMP (4 ml) y calienta a 180 °C durante 10 minutos. Esta mezcla se selló después y calentó en un reactor de microondas durante 20 horas a 195 °C. La mezcla de reacción bruta se enfrió a temperatura ambiente y después se vierte en NaHCO₃ acuoso y diclorometano. La capa orgánica se extrae con agua adicional 2 veces. Las capas acuosas combinadas se tratan lentamente con HCl 1,0 N acuoso hasta un pH 2-3. Esta capa acuosa se aplica en un cartucho HLB 6g, se lava con agua y se eluye con MeOH, después se concentra. El sólido se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para dar 100 mg del compuesto del título. EM: 384 (M+H)⁺

226D. (1S,4S)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-

azabiciclo[2,2,1]heptan-3-ona

Una mezcla del compuesto **226C** (92 mg, 0,24 mmol), HOBr (49 mg, 0,36 mmol), N-metilmorfolina (0,1 ml) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-étilcarbodiimida (67 mg, 0,36 mmol) se suspendió en 10 ml THF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró y se usó como tal en la siguiente etapa. EM:366 ($M+H^+$).

Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopyridina (81 mg, 0,73 mmol) en THF (1 ml) se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 0,35 ml, 0,7 mmol). Después de 5 min, se añade el compuesto bruto **226D** [(1S,4R)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona] (< 0,13 mmol) en 3 ml THF y la mezcla se agita rápidamente durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se sopló hasta sequedad en corriente de N_2 , se volvió a disolver en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 10,8 mg del compuesto del título puro. T.r. HPLC = 5,56 min, condiciones "d" como se definen en la tabla 7, T.r. CLEM = 1,06 min, condiciones "a" como se definen en la tabla 7, EM: 478 ($M+H^+$).

EJEMPLO 227**(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Una solución fría de pirazin-2-amina (69 mg, 0,73 mmol) en THF (1 ml) se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 0,35 ml, 0,7 mmol). Después de 5 min, se añade el compuesto bruto **226D** [(1S,4S)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona] (< 0,13 mmol) en 3 ml THF y la mezcla se agita rápidamente durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se sopló hasta sequedad en corriente de N_2 , se volvió a disolver en MeOH y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 5,4 mg del compuesto del título puro. T.r. HPLC = 5,37 min, condiciones "d" como se definen en la tabla 7, T.r. CLEM = 1,02 min, condiciones "a" como se definen en la tabla 7, EM: 461 ($M+H^+$).

Condiciones HPLC para los Ejemplos 228 hasta 240:

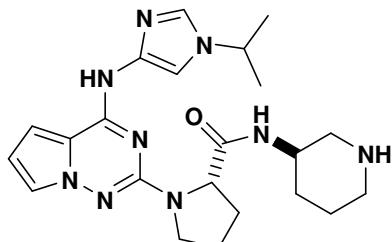
A menos que se indique lo contrario, los tiempos de retención HPLC de fase inversa analítica (tiempo de retención) se obtuvieron usando una columna Phenomenex S10 4,6 x 50 mm con un caudal de 4 ml/min y elución de gradiente lineal de 3 min partiendo del 100 % de disolvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) y 0 % de disolvente B, y finalizando con el 100 % de disolvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) y 0 % de disolvente A). La detección UV se llevó a 220 nm.

La HPLC (RP) de fase inversa preparativa se realizó con una elución de gradiente lineal usando mezclas H₂O/MeOH tamponadas con el 0,1 % de ácido trifluoroacético y detección a 220 nm en una de las siguientes columnas:

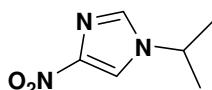
Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (caudal = 9 ml/min), o YMC S10 ODS 50 x 500 mm (caudal = 50 ml/min), o YMC S10 ODS 30 x 500 mm (caudal = 20 ml/min).

EJEMPLO 228

5 **(S)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**



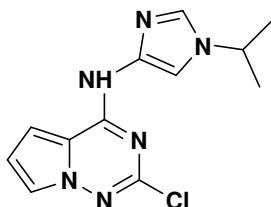
228A.1-Isopropil-4-nitro-1H-imidazol



10 Una mezcla de 4-nitro-1H-imidazol (1,0 gm, 8,8 mmol), 2-bromopropano (1,1 gm, 8,8 mmol), carbonato de potasio (1,8 gm, 13 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,10 gm, 0,27 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se calentó a reflujo durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y los disolventes se eliminaron del filtrado. El residuo se procesó por cromatografía (columna de gel de sílice, elución de gradiente con mezclas de diclorometano que contiene del 0 al 50 % de acetato de etilo) para proporcionar el producto como un sólido (0,52 gm, 39 % de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 1,12 min; EM (M+H)⁺ = 155, RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,56 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 4,53 - 4,61 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H).

15

228B. 2-Cloro-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

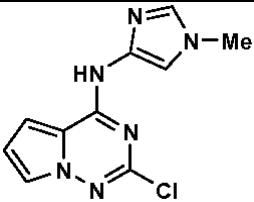
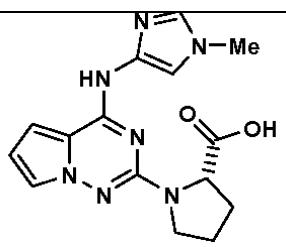
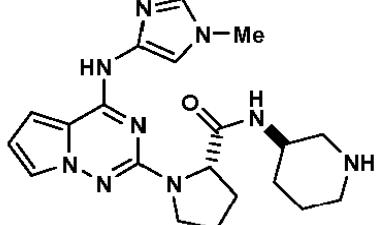
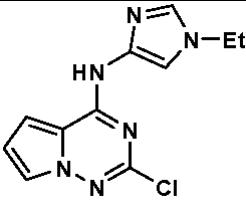


20 Una mezcla de 1-isopropil-4-nitro-1H-imidazol (5,0 gm, 34 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (5,0 gm) en isopropanol (25 ml) en atmósfera de hidrógeno (globo) se agitó vigorosamente durante 15 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se trató con **1B** (5,0 gm, 26 mmol) y diisopropiletilamina (9,1 ml, 52 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente. El producto, **228B**, se recogió por filtración, se lavó con un poco de isopropanol frío y se secó (5,0 gm, 74 % de rendimiento). Tiempo de rentación HPLC = 2,11 min; EM (M+H)⁺ = 279.

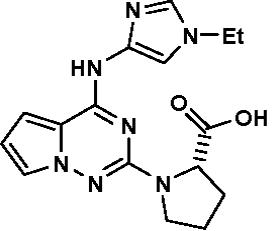
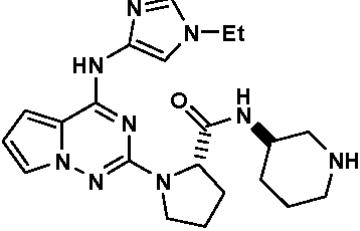
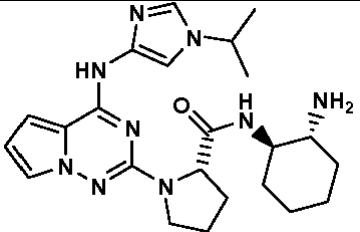
25 Una mezcla de **228B** (0,25 gm, 0,91 mmol), L-prolina (0,523 gm, 4,6 mmol), diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,91 mmol) y una solución acuosa de NaOH (0,91 ml, 5,0 N, 4,6 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 4,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron. El residuo se diluyó con agua y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los disolventes se eliminaron para dejar las sales del ácido trifluoroacético de ácido (S)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico: EM: 356 (M+H)⁺; tiempo de retención HPLC: 1,98 min (columna Phenomenex-Luna S10 3,0 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min). Una porción (103 mg, 0,29 mmol) de este se tomó y se trató con piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0,116 gm, 0,58 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en dimetilformamida seca (1,0 ml) a 0 °C. Se añadió PyBOP (158 mg, 0,3 mmol) con agitación y después de 1 h, la reacción se diluyó con metanol, el producto se separó por HPLC preparativa. El disolvente se eliminó de las fracciones de HPLC que contienen 3-((S)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y el residuo se trató con una solución 5,0 N de HCl en metanol durante 1 h a temperatura ambiente. Esto se aplica a un cartucho de polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, se purgó con metanol y después el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La eliminación de los disolventes deja **228** (100 mg, 96 % de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 1,60 min; EM (M+H)⁺ = 438.

La **Tabla 11** contiene los Ejemplos **229** a **235**, que se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo **228**.

TABLA 11

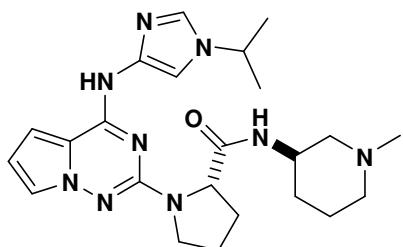
Ejemplo	Compuesto	HPLC tiempo de retención(min)	(M+H) ⁺
229	 2-chloro-N-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	1,85	249
230	 ácido (S)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico	1,60	328
231	 (S)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida	1,67	410
232	 2-chloro-N-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	1,75	263

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	HPLC tiempo de retención(min)	(M+H) ⁺
233	 <p>Ácido (S)-1-(4-(1-etil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico</p>	1,88	342
234	 <p>(S)-1-(4-(1-ethyl-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,61	424
235	 <p>(S)-N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,65	452

EJEMPLO 236

5 (S)-1-(4-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



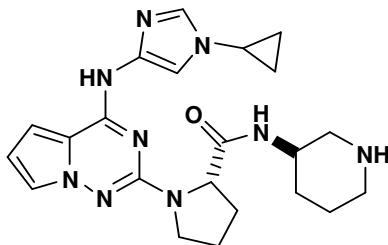
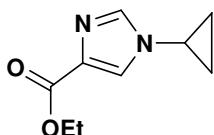
Una mezcla de **228** (0,06 gm, 0,14 mmol), formaldehído (al 37 % de peso en agua) (48 ul, 1,1 mmol), cianoborohidruro de sodio, solución 1,0 M en tetrahidrofurano (0,35 ml, 0,35 mmol) y ácido acético (0,007 ml, 0,42 mmol) en metanol (1,5 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y aplicaron a un cartucho de polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, se purgaron con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes deja **236** (45 mg, 71 % de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 2,03 min; EM ($M+H$)⁺ = 452.

5

EJEMPLO 237

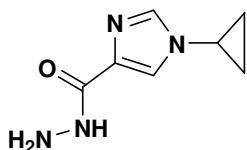
(S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

10

**237A. Etil-1-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxilato**

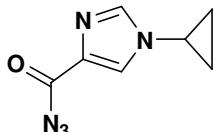
15

Esto se preparó de ciclopropilamina usando el procedimiento descrito en Organic Letters, 2002, 4, 4133. Tiempo de retención HPLC = 1,02 min; EM ($M+H$)⁺ = 181; RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 - 1,01 (m, 2 H) 1,02 - 1,07 (m, 2 H) 1,35 (t, J =7,02 Hz, 3 H) 3,37 (dt, J =7,02, 3,05 Hz, 1 H) 4,33 (q, J =7,02 Hz, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 (d, J =1,22 Hz, 1 H).

237B. 1-Ciclopropil-1H-imidazol-4-carbohidrazida

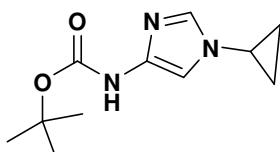
20

El compuesto **237A** se convirtió en **237B** usando un procedimiento análogo al que se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: Tiempo de retención HPLC = 0,28 min; EM ($M+H$)⁺ = 167, RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,02 - 1,10 (m, 4 H) 3,54 (ddd, J =7,40, 3,59, 3,36 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H).

237C. Azida 1-Ciclopropil-1H-imidazol-4-carbonilo

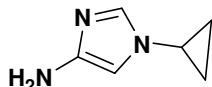
25

El compuesto **237B** se convirtió en **237C** usando un procedimiento análogo al que se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: Tiempo de retención HPLC = 0,76 min; EM ($M+H$)⁺ = 178; RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,05 - 1,12 (m, 4 H) 3,58 (ddd, J =10,91, 7,10, 3,97 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H).

237D. 1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilcarbamato de terc-butilo

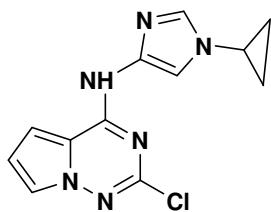
El compuesto **237C** se convirtió en **237D** usando un procedimiento análogo al que se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: Tiempo de retención HPLC = 1,23 min; EM ($M+H$)⁺ = 224: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,92 - 0,97 (m, 4 H) 1,46 - 1,53 (m, 9 H) 3,30 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H).

237E. 1-Ciclopropil-1H-imidazol-4-amina



Una solución de **237D** (0,60 gm, 2,3 mmol) en una solución 5,0 N de HCl en metanol se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Esta se aplica a un polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, se purga con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **237E**, (0,20 gm; 59 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (m, 4 H) 3,21 (s, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 7,16 (s ancho, 1 H).

237F. 2-Cloro-N-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

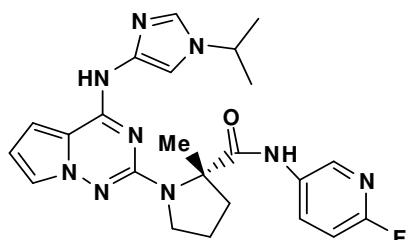


Esto se preparó a partir de 1-ciclopropil-1H-imidazol-4-amina y **237E** tal como se describe para **1C**: Tiempo de retención HPLC = 2,15 min; EM ($M+H$)⁺ = 277.

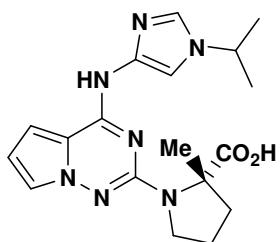
Una mezcla de **237F** (0,2 gm, 0,73 mmol), S-prolina (0,42 gm, 3,6 mmol), diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,73 mmol) y una solución acuosa de NaOH (0,73 ml, 5,0 N, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron. El residuo se diluyó con agua y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los disolventes se eliminaron para dejar las sales del ácido trifluoroacético de ácido (S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico: tiempo de retención HPLC: 2,27 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min); EM: 354 ($M+H$)⁺. Una porción (110 mg, 0,3 mmol) de esto se tomó y se trató con piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0,12 gm, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol) en dimetilformamida seca (1,5 ml) a 0 °C. Se añadió PyBOP (164 mg, 0,3 mmol) con agitación y después de 1 h, la reacción se diluyó con metanol y el producto se separó por HPLC preparativa. El disolvente se eliminó de las fracciones de HPLC que contienen 3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y el residuo se trató con una solución 5,0 N de HCl en metanol durante 1 h a temperatura ambiente. Este se aplicó después a un cartucho de polímero de modo de mezclado de cation Phenomenex Strata-X-C 33 um, se purgó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **237** (80 mg, 68 % de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 2,12 min; EM ($M+H$)⁺ = 436.

EJEMPLO 238

(S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



35
238A. Ácido (S)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico

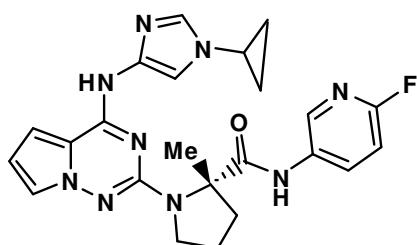


Una mezcla de **228B** (0,15 gm, 0,5 mmol), ácido 1(S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (0,35 gm, 2,7 mmol), terc-butóxido de sodio (0,256 gm, 2,7 mmol) y K₂CO₃ (75 mg, 0,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml) se calentó en un reactor de microondas a 190 °C durante 20 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los disolventes se eliminaron para dejar las sales del ácido trifluoroacético: Tiempo de retención HPLC = 1,5 min; EM (M+H)⁺ = 370.

La mezcla obtenida del Ejemplo **238A** (0,1 gm, 0,27 mmol), 6-fluoropiridina-3-amino (0,3 gm, 2,7 mmol), diisopropiletilamina (0,060 ml, 0,35 mmol) y HATU (0,1 gm, 0,27 mmol) en dimetilformamida seca (0,15 ml) se agitó 16 h a temperatura ambiente. El producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y aplicaron a un cartucho de polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, se purgaron con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoniaco en metanol. La eliminación de los disolventes proporcionó **238** (75 mg, 60 % de rendimiento): Tiempo de retención HPLC = 2,09 min; EM (M+H)⁺ = 464.

EJEMPLO 239

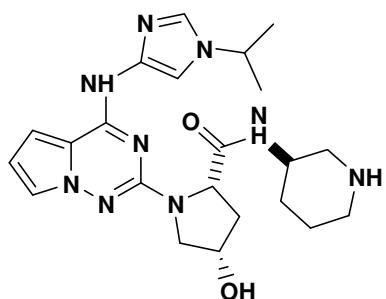
15 (*S*)-1-(4-(1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



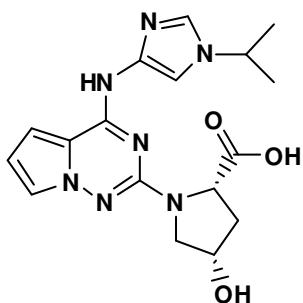
Esto se preparó a partir de **237F** y ácido (*S*)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico de conformidad con el procedimiento descrito por **238**: tiempo de retención HPLC = 2,02 min; EM (M+H)⁺ = 462.

EJEMPLO 240

(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



25 **240A. Ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico**

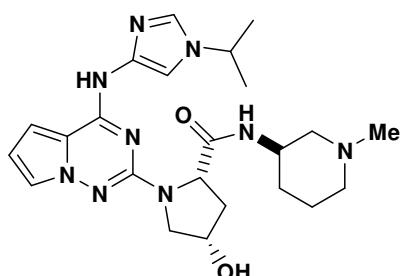


Una mezcla de 2-cloro-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina **228B** (140 mg, 0,507 mmol) y ácido (2S,4S)-4-hidroxitirrolidin-2-carboxílico (Bachem, 997 mg, 7,61 mmol) en un recipiente a presión de 15 ml se trata con NMP (4,5 ml). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (1,48 ml, 7,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (140 µl, 0,811 mmol) y la reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 15 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá a temperatura ambiente, se filtra a través de una frita de 45 µm y se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 70 % de disolvente B en un periodo de 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron hasta sequedad para dar 205 mg del compuesto del título como una posible sal de TFA; EM: 372 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,52 min.

10 El compuesto del título se preparó a partir de **240A** y piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0,2 gm, 1,0 mmol) de conformidad con el procedimiento descrito para **228**: Tiempo de retención HPLC = 1,47 min; EM (M+H)⁺ = 454.

EJEMPLO 241

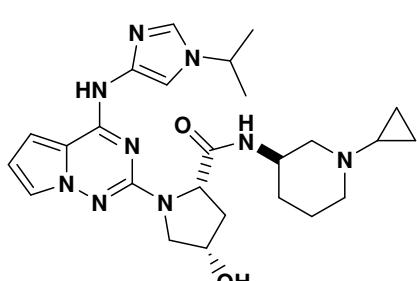
(2S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó a partir de **240** y formaldehído (al 37 % en peso en agua) de conformidad con el procedimiento descrito para **236**: Tiempo de retención HPLC = 1,48 min; EM (M+H)⁺ = 468.

EJEMPLO 242

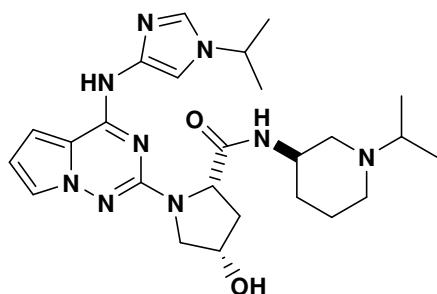
20 (2S,4S)-N-((R)-1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de **240** y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano tal como se describe para **89**: Tiempo de retención HPLC = 1,82 min; EM (M+H)⁺ = 492.

EJEMPLO 243

25 (2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-isopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



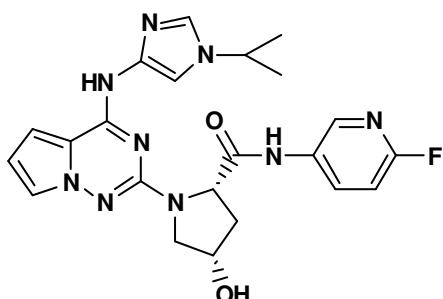
El compuesto del título se preparó a partir de **240** y acetona tal como se describe para **92**: Tiempo de retención HPLC = 1,83 min; EM $(M+H)^+$ = 494.

Condiciones HPLC para los Ejemplos 244 a 246:

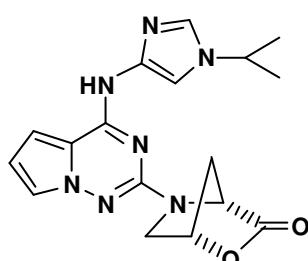
- 5 En los ejemplos a continuación, los tiempos de retención de HPLC de fase inversa analítica se obtuvieron en un sistema Shimadzu HPLC con los siguientes disolventes. La detección UV se llevó a cabo a 254 nm. Columna HPLC Waters X-Terra HPLC, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros, 1 ml/min de caudal, gradiente lineal del 95 % de A (95:5 Agua: CH₃CN, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8)/5 % de B (90:10 CH₃CN: Agua, NH₄OAc 10 mM, pH 6,8) hasta el 100 % de B en un periodo de 15 min. La detección UV se llevó a cabo a 254 nm.
- 10 La HPLC de fase inversa (RP) preparativa se realizó usando una columna Waters Atlantis 30 x 100 mm, 5 micrómetros, con elución de gradiente lineal usando la relación establecida del disolvente A (10 % de metanol – 90 % de agua – 0,1 % de TFA) y disolvente B (90 % de metanol – 10 % de agua – 0,1 % de TFA) durante el periodo de tiempo establecido (típicamente desde 10-13 min). Un ejemplo típico tendría el gradiente lineal desde el 15 % de B (85 % de A) hasta el 90 % B (10 % de A) en un periodo de 12 min. La detección UV se llevó a cabo a 254 nm.
- 15 Varios de los productos finales se aislan como sus bases libres haciendo pasar las fracciones apropiadas desde la purificación de HPLC preparativa (usando el procedimiento descrito anteriormente) a través de un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) o 6 gramos (35 cm³) Waters Oasis® MCX. La elución con metanol HPLC sirve para concentrar el producto en el cartucho y para eliminar la TFA. La elución posterior con NH₃ 2,0 M en metanol (Aldrich), seguida por evaporación, dio la base libre de los productos finales.

EJEMPLO 244

(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 25 **244A. (1S,4R)-5-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-ona**



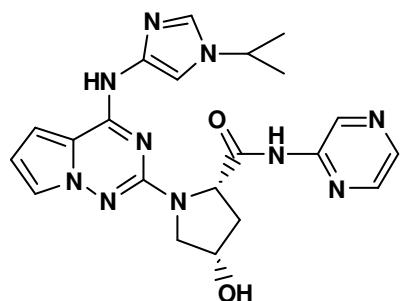
Una mezcla del compuesto de **240A** (102 mg, 0,275 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19 mg), se trata secuencialmente con THF (4 ml), N-metilmorfolina (181 µL), y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-

etilcarbodiimida (58 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y después los compuestos volátiles se evaporan y el material bruto se seca a alto vacío y se usa directamente tal como se describe a continuación sin purificación adicional: EM: 352 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,11 min.

- 5 Una solución agitada magnéticamente de 2-fluoro-5-aminopiridina (184 mg, 1,64 mmol) en THF (7 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfriá en un baño de agua con hielo y se trata despues lentamente con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 800 μ l, 1,6 mmol). Despues de 15 min, se añade material de **244A** (0,137 mmol) y la mezcla se agita rápidamente en atmósfera de nitrógeno. Despues de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfriá nuevamente en un baño de hielo y se añade una solución fría de TFA (123 μ l, 3 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se purifica despues por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 70 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 26 mg del compuesto del título puro como un sólido: EM: 466 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,67 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 13,39 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 6,86 (s ancho, 1H), 6,49 – 6,46 (m, 1H), 4,72 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 6H).
- 10
- 15

EJEMPLO 245

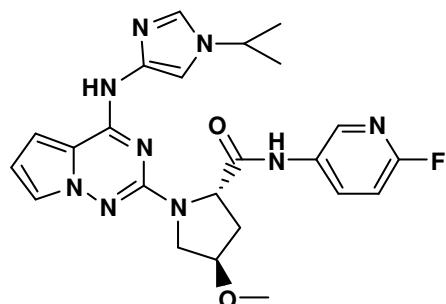
(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



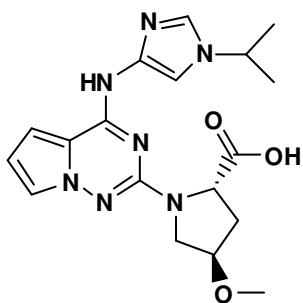
- 20 Usando el procedimiento descrito en **244**, pero sustituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina por 2-aminopirazina, el compuesto de **244A** (0,137 mmol) se convierte en 23,5 mg del compuesto del título puro como un sólido. La purificación con HPLC preparativa tiene un gradiente que usa el 10 % de disolvente B hasta el 70 % de disolvente B en un periodo de 11 min: EM: 449 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,62 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 15,8 min; 500 MHz, RMN de ¹H (d₆-DMSO-) δ 10,37 (s ancho, 1H), 9,99 (s ancho, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,33 (s ancho, 2H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 6,42-6,38 (m, 1H), 5,27 (s ancho, 1H), 4,73 – 4,67 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,39 – 4,32 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,43 – 1,35 (m, 6H).
- 25

EJEMPLO 246

- 30 **(2S,4R)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida**



246A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico

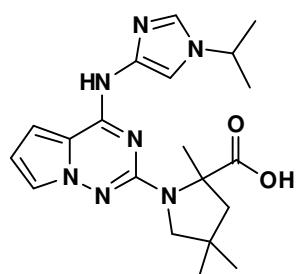


Una mezcla de 2-cloro-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina **228B** (154 mg, 0,556 mmol) y sal HCl del ácido (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (**218A**) (984 mg, 5,42 mmol) en un recipiente a presión de 15 ml se trata con NMP (5 ml). A esta mezcla agitada se añade después NaOH 5 M (2,14 ml, 10,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (140 µl, 0,811 mmol) y la reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 22 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá a temperatura ambiente, se filtra y se purifica por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporan hasta secarse para dar 187 mg del compuesto del título como posible sal de TFA; EM: 386 (M+H)⁺; Tiempo de retención CL/EM = 1,68 min.

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en **219**, **246A** (0,221 mmol) se convierte (las condiciones de la purificación de HPLC preparativa usadas son del 15 % de B hasta el 80 % de B en un periodo de 11 min) en la base libre del compuesto del título como un sólido.; EM: 480 (M+H)⁺; Tiempo de retención CL/EM = 1,76 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 12,94 min; 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,49 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 6,84 (s ancho, 1H), 6,49 - 6,46 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,92 – 3,87 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, J=6,7 Hz).
- 10 15

EJEMPLO 247

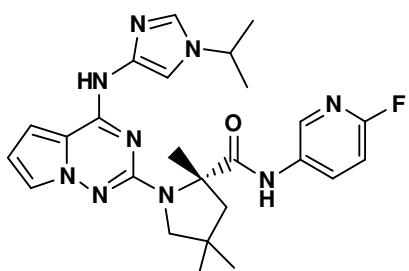
Ácido 1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxílico



20 El ácido 1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxílico se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo **163H** usando **228B** y **163G** como materiales de partida. EM: 398 (M+H)⁺; Tiempo de retención HPLC: 2,74 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente 4 min, 4 ml/min).

EJEMPLO 248

(S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida

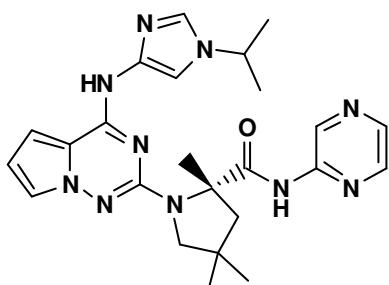


30 Se preparó (S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo **165**. La mezcla

racémica se separó por columna SFC quiracel OD-H, 4,6 x 250mm, 5 um en un periodo de 25 min. Las fracciones con $t = 14,51$ minutos se recogieron. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,15 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,15 (1H, s), 6,93 (1H, dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz), 6,84 (1H, br s), 6,48 (1H, dd, $J = 2,5, 4,3$ Hz), 4,11 (1H, m), 3,64 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 3,46 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 2,42 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 2,04 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 1,73 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,23 (9H, m). EM: 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ tiempo de retención HPLC: 3,35 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

Ejemplo 249

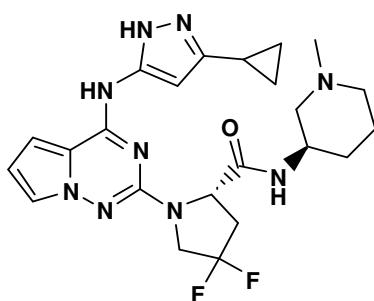
(S)-1-(4-(1-isopropil-1*H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



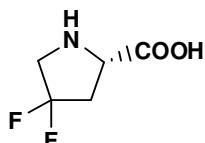
Se preparó (S)-1-(4-(1-isopropyl-1*H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida usando el mismo procedimiento que se describe para el ejemplo 248. La mezcla racémica se separó por columna SFC quiracel OD-H, 4,6 x 250mm, 5 um en un periodo de 20 min. Las fracciones con $t = 8,52$ min se recogieron. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 9,31 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,22 (1H, m), 7,36 – 7,39 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,81 (1H, s ancho), 6,46 (1H, dd, $J = 2,5, 4,5$ Hz), 4,23 (1H, h, $J = 6,8$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 3,49 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 2,46 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 2,02 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 1,73 (3H, s), 1,38 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,22 (3H, s), 1,20 (3H, s). tiempo de retención HPLC (phenomenex-luna 4,6 x 150 mm en un periodo de 25 min) = 16,90 min. EM: 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ tiempo de retención HPLC: 3,22 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min, 4 ml/min).

EJEMPLO 250

(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

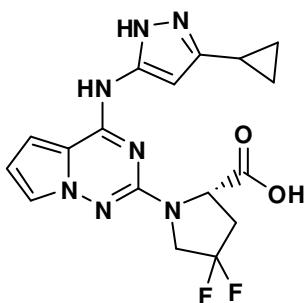


250A. Ácido (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico



A una solución de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (500 mg, 1,99 mmol) en metanol (30 ml) se añadió HCl 4 N-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La concentración dio un aceite que se usó para la siguiente etapa sin purificación (480 mg, 100 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 4,76 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,79 – 3,87 (2H, m), 2,91 – 3,03 (1H, m), 2,73 – 2,82 (1H, m).

250B. Ácido (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico

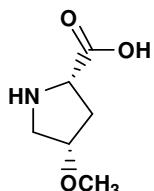


Una mezcla de **1C** (250 mg, 0,91 mmol), diisopropiletilamina (117 mg, 0,91 mmol), clorhidrato del ácido (*S*)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (920 mg, 4,55 mmol), solución acuosa de NaOH 5 N (0,85 ml, 4,32 mmol) y N-metilpirrolidiona (3 ml) se calentó a 160 °C en un microondas durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto (**250**) (163 mg, 46 %). EM: 390 (M+H)⁺; Tiempo de Ret.HPLC: 3,71 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, 5 min de gradiente, 4 ml/min).

El compuesto **250** se preparó usando 4,4-difluoro. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,37 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 2,5, 4,5 Hz), 6,30 (1H, s ancho), 4,71 (1H, dd, J = 3,8, 10,1 Hz), 3,92 - 4,02 (3H, m), 2,79 - 2,91 (1H, m), 2,41 - 2,61 (3H, m), 2,16 (3H, s), 1,88 - 1,99 (3H, m), 1,39 - 1,58 (3H, m), 1,21 - 1,26 (1H, m), 0,94 - 0,98 (2H, m), 0,81 (2H, m). Tiempo de Ret HPLC (phenomenex-luna 4,6 x 150 mm en un periodo de 25 min) = 16,75 min. EM: 486 (M+H)⁺ Tiempo de Ret HPLC: 2,81 min (columna Phenomenex-Luna S10 4,6 x 50 mm, 3 min de gradiente, 4 ml/min).

EJEMPLO 251

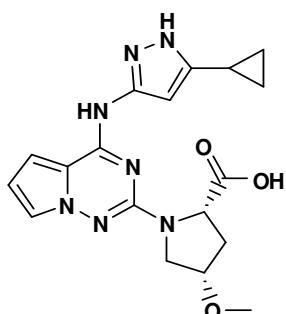
Ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



Una solución agitada de ácido (2S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (35,9 g, 135,4 mmol) en THF seco (870 ml) se trata en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (11,78 g, 491 mmol) y yoduro de metilo (38,5 g, 271 mmol), usando un procedimiento similar al que se publica en J. Med. Chem. 1988, 31, 875, excepto en que el refluxo se lleva a cabo durante 16 h. El producto bruto extraído de esta reacción de alquilación, ácido (2S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, se disuelve después en metanol (200 ml), se trata con 6,2 g de hidróxido de paladio al 20 % en carbono, y se agita a temperatura ambiente durante la noche en 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metanol y se evapora al vacío. El sólido resultante se suspende en diclorometano (450 ml) y se filtra para dar 11,5 g (91 %) del compuesto del título puro: EM: 146 (M+H)⁺; 500 MHz, RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ

EJEMPLO 252

Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



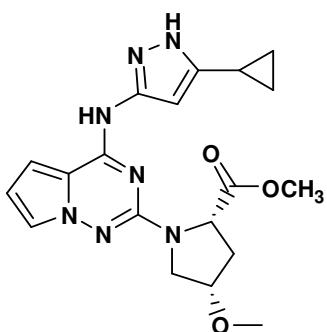
Al ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico sólido (2,43 g, 16,7 mmol) en un recipiente a presión de 48 ml se añade NMP (18 ml) seguido por NaOH 5 M (3,2 ml, 16 mmol). Se añade N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,2 mmol)

y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo 1C (2,05 g, 7,45 mmol). El recipiente se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 21 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá y se vierte en agua (400 ml) y se acidifica lentamente con HCl 1 N (30 ml) a un pH 2-3. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua (50 ml) y se seca al vacío para dar 1,8 g (63 %) del compuesto del título, 89 % de pureza por

5 HPLC. Las capas acuosas combinadas se extraen después con acetato de etilo (700 ml). La capa de acetato de etilo se lava en agua (2 x 100 ml) y salmuera (200 ml) y se seca (Na_2SO_4). El extracto se concentra al vacío para dar 1,40 g del compuesto del título adicional como un sólido que tiene > 92 % de pureza por HPLC: EM: 384 ($\text{M}+\text{H}^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,14 min.

EJEMPLO 253

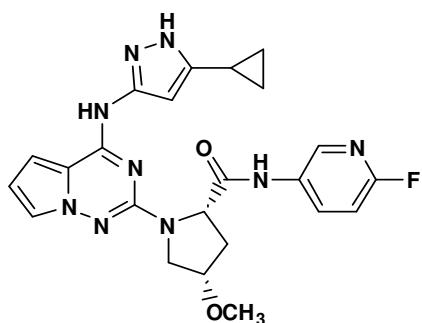
10 **1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato (2S,4S)-metilo** de



15 La cantidad total del compuesto del Ejemplo 252 (3,2 g) se disuelve en metanol (500 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (90 mg), N-metilmorfolina (800 μl) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (2,03 g, 10,6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se concentra al vacío y se extrae con acetato de etilo (450 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (2 x 275 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se purifica por 20 cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver anteriormente para los detalles generales) con un cartucho Flash 40+M usando un gradiente desde el 100 % de diclorometano hasta el 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 2,70 g (91 %) del compuesto del título como un sólido que se usa directamente como se describe a continuación: EM: 398 ($\text{M}+\text{H}^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,34 min.

EJEMPLO 254

25 **(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida**



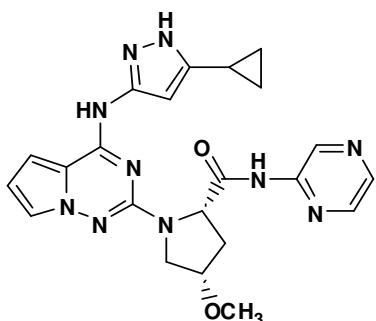
30 Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (3,30 g, 29,4 mmol) en THF seco (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 13,8 ml, 27,6 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo 253 se añade (1,06 g, 2,68 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 70 min. Se añade una solución fría de TFA (2,5 ml) en metanol (20 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 23 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10,41 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 6 gramos (35 cm^3) y 1 gramo (20 cm^3) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 566,2 mg (44,4 %) del compuesto del título puro del Ejemplo 254 como un sólido: EM: 478 ($\text{M}+\text{H}^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,35 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con 30 min en vez de 15 min de gradiente) = 15,61 min; 500 MHz, RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 2,8, 8,9

Hz), 6,88 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,52-6,50 (m, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 4,72 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,15 (s ancho, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H, J = 4,0, 11,6 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,55 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 1H). Debe indicarse que durante la HPLC preparativa, se puede obtener similarmente una cantidad inferior del epímero del anillo de prolina C-2 eluido previamente.

5

EJEMPLO 255

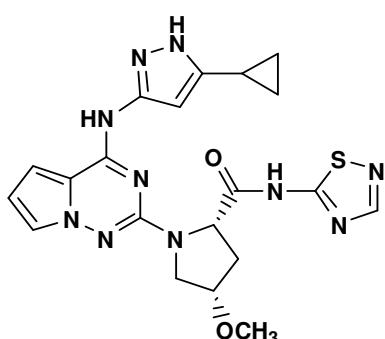
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 10 Una solución fría de 2-aminopirazina (7,2 g, 75,8 mmol) en THF seco (125 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 36,0 ml, 72,0 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo 253 se añade (2,00 g, 5,04 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade una solución fría de TFA (5,8 ml) en metanol (12 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10,61 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 6 gramos (35 cm³) y dos de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, y un cartucho de 5 gramos (60 cm³) Phenomenex strata-XL-C siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 1,07 g (46 %) del compuesto del título puro del Ejemplo 255 como un sólido: EM: 461 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,27 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con 30 min en vez de 15 min de gradiente) = 14,57 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 4,74 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,17 (s ancho, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H, J = 4,0, 11,6 Hz), 3,33 (s, 3H), 2,57 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,71-0,64 (m, 1H). Debe indicarse que durante la HPLC preparativa, se puede obtener similarmente una cantidad inferior del epímero del anillo de prolina C-2 eluido previamente.
- 15
- 20
- 25

EJEMPLO 256

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



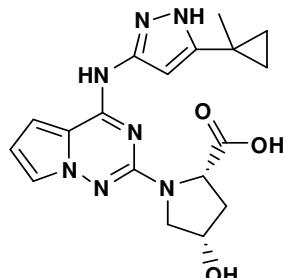
- 30 Una solución fría de 5-amino-1,2,4-tiadiazol (532 mg, 5,26 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 2,50 ml, 5,0 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo 253 se añade (235 mg, 0,591 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade una solución fría de TFA (455 µl) en metanol (8 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10,22 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 112 mg (41 %) del compuesto del
- 35

título puro del Ejemplo 256 como un sólido: EM: 467 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,44 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,01 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J=4,3 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 2,4, 4,3 Hz), 6,16 (s ancho, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,16 (s ancho, 1H), 3,34 – 3,39 (m, 3H), 3,9 (d, 1H, J=12,2 Hz), 1,03 (dd, 1H, J = 3,7, 11,6 Hz), 2,58 – 2,46 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,75 – 0,68 (m, 2H). Debe indicarse que durante la HPLC preparativa, se puede obtener similarmente una cantidad inferior del epímero del anillo de proolina C-2 eluido previamente.

5

EJEMPLO 257

Ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



10

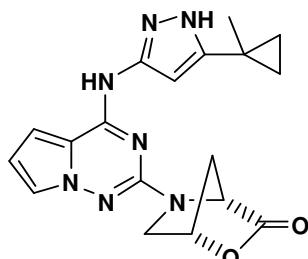
Al ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico sólido (8,38 g, 63,9 mmol) en un recipiente a presión de 100 ml se añade NMP (35 ml) seguido por NaOH 5 M (12,8 ml, 64,0 mmol). Se añade N,N-diisopropiletilamina (1,31 ml, 7,52 mmol) y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo 194A (1,88 g, 6,51 mmol). El recipiente se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 27 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá a temperatura ambiente y después se vierte en agua (250 ml) y lentamente se trata con HCl 1,0 N acuoso (75 ml) hasta un pH 2-3 para dar un precipitado, que se filtra, se lava con dietiléter (3 x 15 ml) y se seca bajo alto vacío para dar 518 mg (21 %) del compuesto del título del Ejemplo 257 como un sólido. El filtrado acuoso se extrae con acetato de etilo (5 x 300 ml), las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua (75 ml), salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan al vacío para dar un aceite espeso que contiene el resto del producto húmedo con NMP; EM: 384 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,26 min.

15

20

EJEMPLO 258

(1S,4R)-5-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-ona



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 257 (2,45 g, 6,4 mmol) en THF seco (100 ml) se trata secuencialmente con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (222 mg), N-metilmorfolina (2,46 ml, 22,4 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,29 g, 6,72 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 min, se calienta a refluo en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h después se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Los compuestos volátiles se evaporan al vacío y el material bruto se disuelve en acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se lava con agua (6 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca (Na_2SO_4). La concentración al vacío dio 2,38 g del compuesto del título del Ejemplo 258 como un sólido que se usa directamente como se describe a continuación sin purificación adicional: EM: 366 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,40 min.

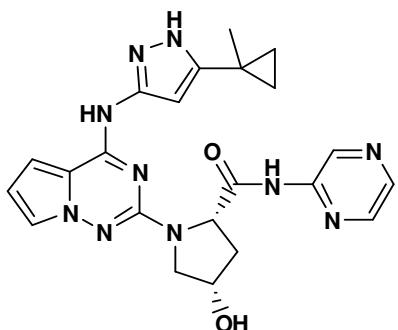
25

30

35

EJEMPLO 259

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

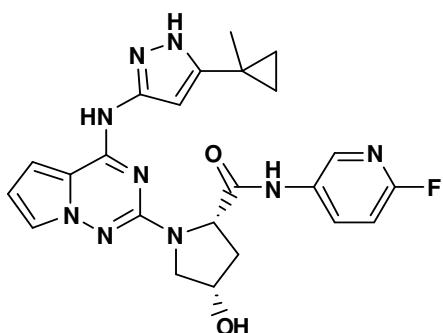


Una solución fría de 2-aminopirazina (2,1 g, 22,1 mmol) en THF seco (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 10,5 ml, 21,0 mmol). Después de 20 min, el compuesto del Ejemplo 258 se añade (634 mg, 1,74mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente

- 5 durante 30 minutos. Se añade una solución fría de TFA (1,7 ml) en metanol (15 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10,1 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre usando un cartucho de 5 gramos (60 cm³) Phenomenex strata-XL-C siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 238 mg (30 %) del compuesto del título puro del Ejemplo 10 259 como un sólido: EM: 461 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,14 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con 30 min en vez de 15 min de gradiente) = 13,24 min; 500 MHz, RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,07 (s ancho, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,41 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,41 – 8,36 (m, 2H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,19 (s ancho, 1H), 6,52 – 6,46 (m, 2H), 5,26 (s ancho, 1H), 4,70 (dd, 1H, J = 1,8, 9,8 Hz), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,20 (d, 1H, J=13,1 Hz), 1,41 (s, 3H), 0,97 – 0,90 (m. 2H), 0,78 – 0,73 (m, 2H).

15 EJEMPLO 260

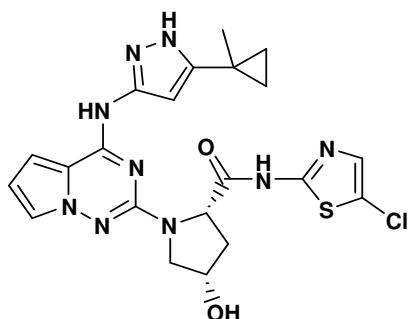
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 20 Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (695 mg, 6,2 mmol) en THF seco (12 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 3,02 ml, 6,04 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo 258 se añade (171 mg, 0,468 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade una solución fría de TFA (310 µl) en metanol (10 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10,07 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Phenomenex Strata-XL-C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 147 mg (66 %) del compuesto del título puro del Ejemplo 260 como un sólido: EM: 478 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,13 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con 20 min en vez de 15 min de gradiente) = 11,25 min. 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,86 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,92-0,82 (m, 2H), 0,74-0,67 (m, 2H).
- 25
- 30

EJEMPLO 261

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

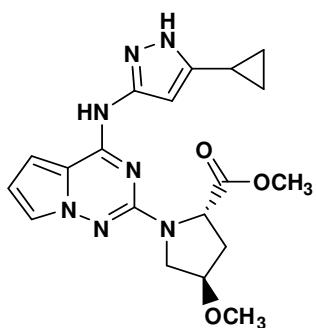


Una solución fría de clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (1,56 g, 9,1 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 9,0 ml, 18,0 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo 258 se añade (171 mg, 0,468 mmol) y la mezcla se agita a

- 5 temperatura ambiente durante 18 h. Se añade una solución fría de TFA (1,5 ml) en metanol (5 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 40 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9,6 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Phenomenex Strata-XL-C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 138 mg (59 %) 10 del compuesto del título puro del Ejemplo 261 como un sólido: EM: 500, 502 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,57 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con 20 min en vez de 15 min de gradiente) = 13,31 min. 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,42-7,37 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,52-6,44 (m, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,53 (s ancho, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 1,41 (s, 3H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,77-0,72 (m, 2H).

15 EJEMPLO 262

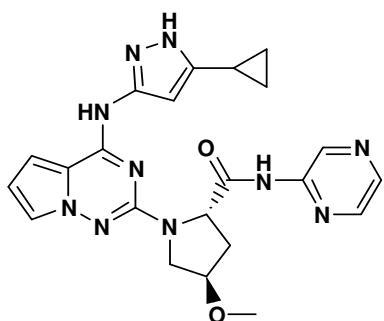
1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



- 20 El compuesto del Ejemplo 218B (4,36 mmol) se disuelve en metanol (350 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (250 mg) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (836 mg, 4,36 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5,5 h, se concentra al vacío y se extrae con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (3 x 150 ml) y salmuera (150 ml), y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora al vacío y el sólido obtenido como el compuesto del título del Ejemplo 262 se usa directamente como se describe a continuación: EM: 398 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,28 min.

25 EJEMPLO 263

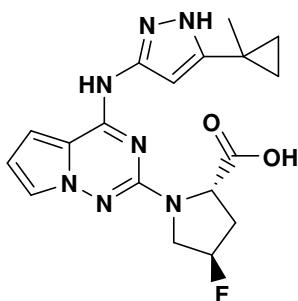
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Una solución fría de 2-aminopirazina (3,5 g, 36,3 mmol) en THF seco (200 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 18,0 ml, 36,0 mmol). Después de 20 min, el compuesto del Ejemplo 262 se añade (1,2 g, 3,02 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h después se calienta a 40 °C durante 1,5 h. Se añade una solución fría de TFA (3,1 ml) en metanol (40 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 16 % de disolvente B hasta el 87 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9,45 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre usando un cartucho de extracción de 6 gramos (35 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 735 mg (53 %) del compuesto del título puro del Ejemplo 263; EM: 461 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,17 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con 20 min en vez de 15 min de gradiente) = 15,84 min; 500 MHz, RMN de ¹H (d₆-DMS) δ 12,01 (s ancho, 1H), 10,79 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 6,45 (s ancho, 1H), 6,39 (s ancho, 1H), 4,77 (s ancho, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,78 (s ancho, 1H), 0,88-0,74 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H).

EJEMPLO 264

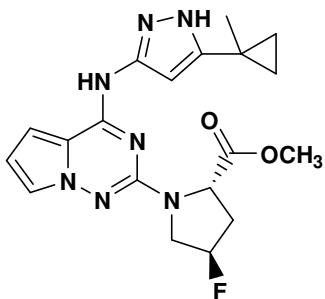
Ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



Al ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico sólido (3,15 g, 23,7 mmol) en un recipiente a presión de 100 ml se añade NMP (15 ml) seguido por NaOH 5 M (4,7 ml, 23,5 mmol). Se añade N,N-diisopropiletilamina (4,13 ml, 23,7 mmol) y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo 194A (1,88 g, 6,51 mmol). El recipiente se purga con nitrógeno, se sella y se calienta hasta 135 °C durante 72 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá y se vierte en agua (300 ml) y diclorometano (200 ml). La capa orgánica se retira y la capa acuosa se extrae con diclorometano adicional (1 x 50 ml). La capa acuosa se acidifica con HCl 1,0 N (26,5 ml) hasta un pH 2-3 y se extrae con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las capas de acetato de etilo se combinan, se lavan con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secan (Na₂SO₄) y se evaporan al vacío para dar un aceite espeso que contiene el compuesto del título del Ejemplo 264, humedecido con NMP, que se usó directamente como se describe a continuación; EM: 386 (M+H)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,55 min.

EJEMPLO 265

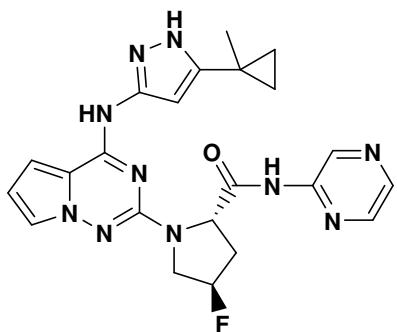
4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



El material del Ejemplo 264 (1,58 mmol) se disuelve en metanol (300 ml) y se trata con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (107 mg) y clorhidrato 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (319 mg, 1,66 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentra al vacío y se extrae con acetato de etilo (750 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (5 x 150 ml) y salmuera (750 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora al vacío para dar 740 mg del compuesto del título del Ejemplo 265 que se usa a continuación sin purificación adicional; EM: 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,70 min.

EJEMPLO 266

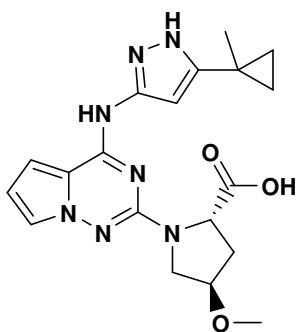
(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Una solución fría de 2-aminopirazin (280 mg, 2,95 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 1,3 ml, 2,6 mmol). Después de 20 min, el compuesto del Ejemplo 265 (0,227 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 55 min. Se añade una solución fría de TFA (215 μl) en metanol (10 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 95 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9,27 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm³) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 61,3 mg (59 %) del compuesto del título puro del Ejemplo 266; EM: 463 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,42 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,10 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 9,30 (s ancho, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 6,52-6,36 (m, 2H), 5,43 (d, 1H, J = 52,2 Hz), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,97-0,86 (m, 2H), 0,80-0,70 (m, 2H).

EJEMPLO 267

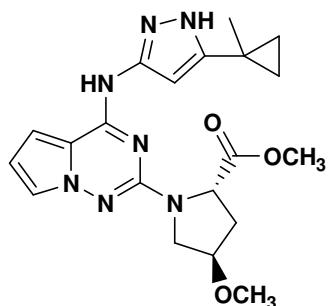
Ácido (2S,4R)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



A la sal de HCl del ácido (*2S, 4R*)-4-methoxypyrrolidin-2-carboxílico sólida, **218A** (7,85 g, 43,3 mmol) en un recipiente a presión de 150 ml se añade NMP (40 ml) seguido por NaOH 5 M (16,96 ml, 84,80 mmol). Se añade N,N-diisopropiletilamina (1,81 ml, 10,4 mmol) y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo **194A** (2,50 g, 8,65 mmol). El recipiente se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 135 °C durante 20 h y después se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción bruta se enfriá y se vierte en agua (250 ml) y se acidifica con HCl 1,0 N (46,5 ml) hasta un pH 2-3. El sólido resultante se recoge por filtración y se seca al vacío para obtener 2,38 g (69,4 %) del producto del Ejemplo **267**. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (Na_2SO_4) y se evaporan al vacío para dar un aceite espeso que adicionalmente contiene el compuesto del título del Ejemplo **267**, humedecido con NMP. Este aceite espeso se usó directamente como se describe a continuación en el Ejemplo **268**; EM: 398 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min.

EJEMPLO 268

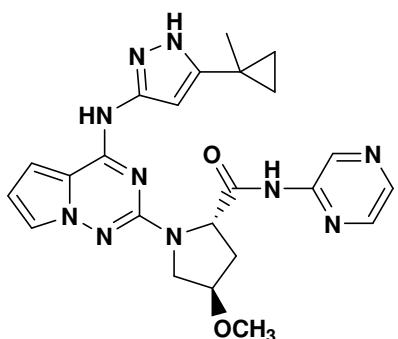
4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



Usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo **262**, el aceite espeso del Ejemplo **267** se convierte en el compuesto del título del Ejemplo **268**, que se usa a continuación sin purificación adicional; EM: 412 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,74 min.

EJEMPLO 269

(2S,4R)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

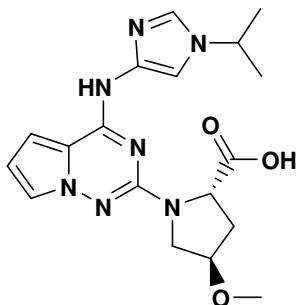


Usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo **266**, el compuesto del Ejemplo **268** se convierte en el compuesto del título del Ejemplo **269** con el 61 % de rendimiento; EM: 475 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,43 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con gradiente de 20 min en vez de una de 15 min) =

11,77 min; 500 MHz, RMN de ^1H (CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,28 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,37 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (s ancho, 1H), 4,78 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H).

EJEMPLO 270

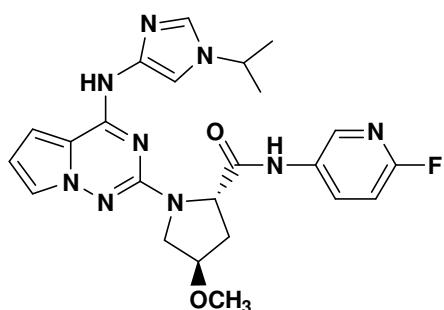
- 5 **Ácido (2S,4R)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico**



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 228B (154 mg, 0,556 mmol) y la sal de HCl del ácido (2S, 4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, 218A (984 mg, 5,42 mmol) en un recipiente a presión de 15 ml se trata con NMP (5 ml) seguido por NaOH 5 M (2,14 ml, 10,7 mmol). Se añade N,N-diisopropiletilamina (140 μl , 0,811 mmol) después y la mezcla agitada se purga con nitrógeno, se sella y calienta a 135 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se purifica después por HPLC preparativa (usando el 10 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8,69 min) se evaporaron hasta sequedad para dar 187 mg del compuesto del título (posible sal de TFA) del Ejemplo 270, que se usa directamente como se describe a continuación; EM: 386 ($\text{M}+\text{H}^+$), Tiempo de retención CL/EM = 1,68 min.

EJEMPLO 271

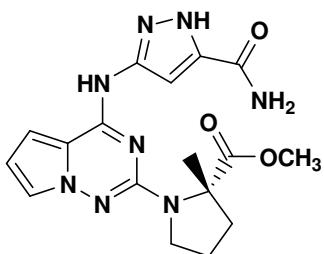
- (2S,4R)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



20 El compuesto del Ejemplo 270 (85 mg, 0,221 mmol), 2-fluoro-5-aminopiridina (336 mg), y 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (34 mg) se trata secuencialmente con NMP (4 ml), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-25 etilcarbodiimida (52 mg) y N-metilmorfolina (242 μL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, y a 45 °C durante 45 min, y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8,30 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cm^3) Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 45,8 mg del compuesto del título puro (43 %) como un sólido: EM: 480 ($\text{M}+\text{H}^+$), Tiempo de retención CL/EM = 1,76 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 20 min en vez de uno de 15 min) = 12,94 min; 500 MHz, RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,9$ Hz), 6,84 (s ancho, 1H), 6,47 (dd, 1H, $J = 2,6, 4,4$ Hz), 4,68 (t, 1H, $J = 7,80$ Hz), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,43 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz).

EJEMPLO 272

- 35 **1-(4-(5-carbamoyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo**

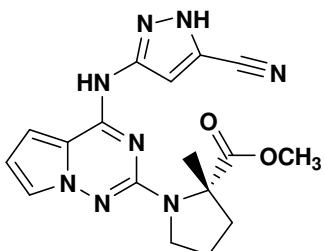


El compuesto del Ejemplo 179 (8,1 mmol) se disuelve en metanol (300 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (540 mg) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (1,73 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se concentra al vacío y se reparte con acetato de etilo (350 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver anteriormente para los detalles generales) con un cartucho Flash 65+M usando un gradiente desde el 100 % de diclorometano hasta el 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 726 mg (23 %) del compuesto del título puro como un sólido que se usa directamente como se describe a continuación. Además, se obtienen 386 mg del compuesto del título menos puro: EM: 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min.

- 5 El compuesto del Ejemplo 179 (8,1 mmol) se disuelve en metanol (300 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (540 mg) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (1,73 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se concentra al vacío y se reparte con acetato de etilo (350 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver anteriormente para los detalles generales) con un cartucho Flash 65+M usando un gradiente desde el 100 % de diclorometano hasta el 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 726 mg (23 %) del compuesto del título puro como un sólido que se usa directamente como se describe a continuación. Además, se obtienen 386 mg del compuesto del título menos puro: EM: 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min.
- 10

EJEMPLO 273

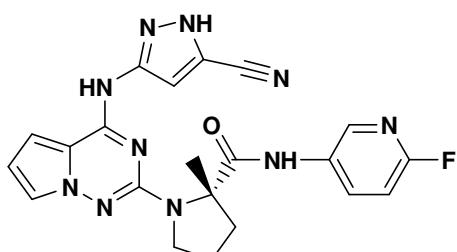
1-(4-(5-ciano-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo



- 15 El compuesto del Ejemplo 272 (256 mg, 0,665 mmol) é imidazol (146,5 mg, 2,154 mmol) se disuelve en piridina anhidra (4 ml), se enfria hasta -10 °C, y después se añade oxicloruro de fosfato (350 μ l, 3,82 mmol) en un periodo de 1 min. La reacción se almacena a -20 °C durante la noche, se calienta a temperatura ambiente durante 15 min y se vierte sobre 10 g de hielo. Se añade metanol (60 ml) después, la mezcla se concentra parcialmente al vacío y después se purifica por HPLC de fase inversa preparativa usando una columna Prep C18 30 x 100 mm Waters X-Bridge, 5 micrómetros, con elución de gradiente lineal usando la relación del 88 % del disolvente C (5 % de acetonitrilo – 95 % de agua – 10 mmol de acetato de amonio) y el 85 % del disolvente D (90 % de acetonitrilo – 10 % de agua – 10 mmol de acetato de amonio) en un periodo de 11 min con un caudal de 35 ml/min. Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9,6 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, por extracción con acetato de etilo (700 ml), seguido por un lavado con agua (40 ml) y salmuera (100 ml), secado sobre Na_2SO_4 y concentración al vacío para dar 198,7 mg (82 %) del compuesto del título puro como un sólido; EM: 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,66 min.
- 20
- 25

EJEMPLO 274

(S)-1-(4-(5-ciano-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida

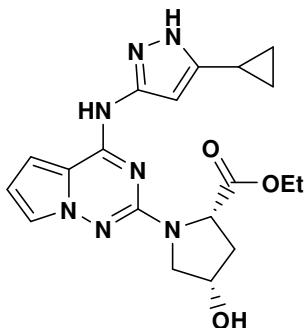


- 30 Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (270 mg, 2,41 mmol) en THF seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 1,08 ml, 2,0 mmol). Después de 10 min, el compuesto del Ejemplo 273 se añade (72 mg, 0,197 mmol) y la mezcla se agita a temperatura

ambiente durante 21 h. Se añade una solución fría de TFA (176 µl) en metanol (5 ml) y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Prep C18 30 x 100 mm de Waters X-Bridge, 5 micrómetros, con elución de gradiente lineal usando la relación del 88 % de disolvente C (5 % de acetonitrilo – 95 % de agua – 10 mmol de acetato de amonio) y el 83 % de disolvente D (90 % de acetonitrilo – 10 % de agua – 10 mmol de acetato de amonio) en un periodo de 11 min con un caudal de 35 ml/min. Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8,9 min) se procesan para dar el compuesto del título, obtenido como su base libre, por extracción con acetato de etilo (170 ml), seguido de un lavado con agua (10 ml) y salmuera (100 ml), secado sobre Na_2SO_4 y concentración al vacío para dar 60,1 mg (68 %) del compuesto del título puro como un sólido; EM: 447 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,47 min. tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 20 min en vez de uno de 15 min) = 14,85 min; IR (KBr) 2243 cm^{-1} ; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 6,87 (s ancho, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 6,47 (s ancho, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 3H), 1,67 (s, 3H).

EJEMPLO 275

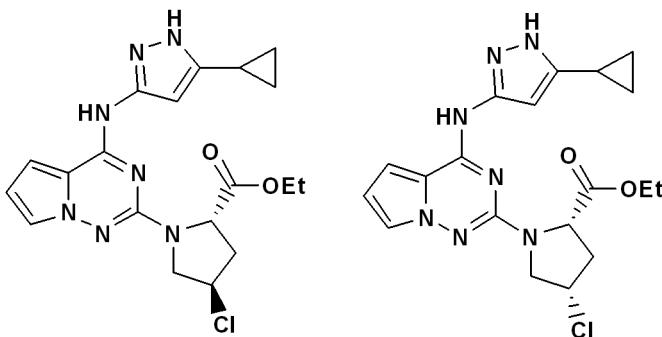
15 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-etilo



20 El compuesto del Ejemplo 208B (2,5 mmol) se disuelve en etanol absoluto (100 ml) y THF (50 ml). Se añade trietilamina (9 ml) y etóxido de magnesio (2,65 g, 23,2 mmol) y la mezcla se somete a refluo durante 30–45 min y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se reparte con acetato de etilo (300 ml) y solución del ácido cítrico acuosa (pH 2, 300 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver anteriormente para los detalles generales) con un cartucho Flash 40+M usando un gradiente desde el 100 % de diclorometano hasta el 100 % de acetato de etilo. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 838 mg (85 %) del compuesto del título que se usa directamente como se describe a continuación: EM: 398 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,27 min.

EJEMPLO 276

30 4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de ((2S,4R)-etilo (isómero principal) y 4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-etilo (isómero secundario)



Isómero principal

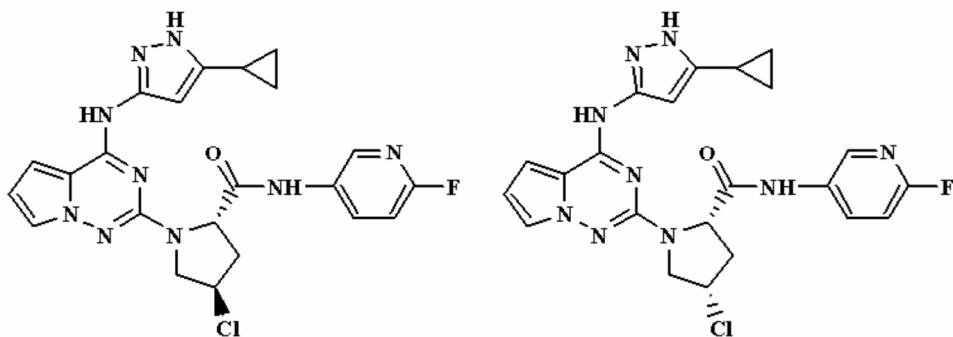
Isómero secundario

35 El compuesto del Ejemplo 275 (525 mg, 1,32 mmol) en piridina seca (7 ml) se enfriá en atmósfera de nitrógeno hasta 0 °C y se trata lentamente durante 30 min con cloruro de metanosulfonilo (0,75 ml, 9,70 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evapora al vacío y el residuo se reparte con

acetato de etilo (165 ml), agua (45 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se disuelve en diclorometano, se evapora al vacío y se seca a alto vacío. El residuo se disuelve en diclorometano seco (8 ml), se transfiere a un recipiente a presión de 50 ml, se purga con nitrógeno y se trata con cianuro de tetrabutilamonio (2,00 g, 7,46 mmol). La reacción se calienta a 50 °C durante 1,5h, la mayor parte del disolvente se elimina con una corriente de nitrógeno y se añade después DMF seco (4 ml). La mezcla de reacción se calienta a 85 °C durante 17 h, se enfriá y se reparte con acetato de etilo (150 ml), agua (60 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se lava con agua (5 x 60 ml) y salmuera (2 x 100 ml) y se seca (MgSO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se disuelve en THF, se evapora al vacío y se seca a alto vacío para dar aproximadamente 1 g de aproximadamente una mezcla 2,5:1 de los compuestos del título brutos, que no se separan sino que se usan directamente como se describe a continuación; EM: 416, 418 ($\text{M}+\text{H})^+$, Tiempo de retención CL/EM = 2,72 (secundario) y 2,83 (principal) min.

EJEMPLO 277

(2S,4R)-4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida (isómero principal) y (2S,4S)-4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida (isómero secundario)



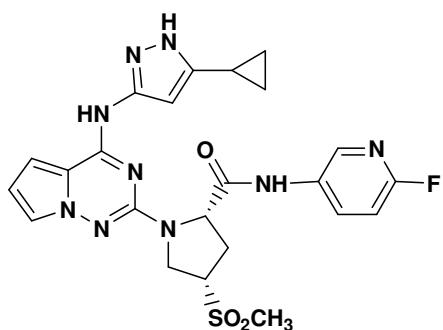
Isómero principal

Isómero secundario

Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (1,70 g, 15,1 mmol) en THF seco (45 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF; 7,3 ml, 14,6 mmol). Después de 10 -15 min, esta solución se añade a todo el material bruto del Ejemplo 276 (1,32 mmol teórica) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 75 min. Una solución fría de TFA (1,40 ml) en metanol (15 ml) se añade y la mezcla se purifica después por HPLC preparativa (usando el 23 % de disolvente B hasta el 90 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen los productos (tiempo de retención = 9,34 min, isómero secundario; tiempo de retención = 10,05 min, isómero principal) se procesan a los compuestos del título; estos se obtiene como bases libres, usando cartuchos de extracción Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 170,2 mg (26,8 %, isómero principal) y 96,5 mg (15,2 %, isómero secundario) de los compuestos del título puros del Ejemplo 277 como sólidos: (Isómero principal) EM: 482, 484 ($\text{M}+\text{H})^+$, Tiempo de retención CL/EM = 2,60 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento E) = 14,45 min; 500 MHz, RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 6,52-6,50 (m, 1H), 6,32 (s ancho, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H). (Isómero secundario); EM: 482, 484 ($\text{M}+\text{H})^+$, Tiempo de retención CL/EM = 2,50 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento E) = 13,55 min; 500 MHz, RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 2,8, 9,0 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,97 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,66 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 1,83-1,76 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 1H), 0,62-0,56 (m, 1H).

EJEMPLO 278

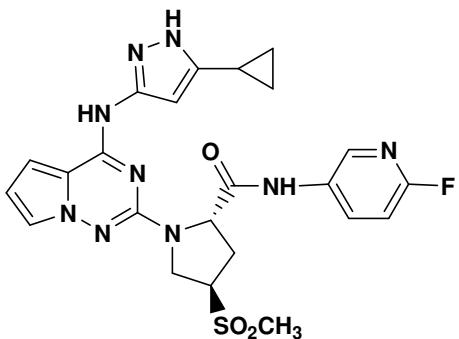
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida



El producto principal del Ejemplo 277 (51,9 mg, 0,108 mmol) y sal de sodio del ácido metanosulfínico (367 mg, 3,6 mmol) se disuelven en DMF seco (1 ml) y se disponen en un vial de microondas 0,5-2,0 ml, se purga con nitrógeno y se tapa. La reacción se calienta en una unidad de microondas iniciador Biotage durante 3-4 h a 130 – 140 °C, y después se deja en reposo a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa (usando el 20 % de disolvente B hasta el 92 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8,07 min) se evaporaron hasta sequedad para dar 10,1 mg (18 %) del compuesto del título como un sólido; EM: 526 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,03 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 14,27 min; 500 MHz, RMN de ¹H ($CDCl_3$) δ 8,05 (s ancho, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H, J = 3,1, 8,9 Hz), 6,73-6,69 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H, J = 2,4, 4,6 Hz), 6,24 (s ancho, 1H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,94-2,81 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 0,97-0,84 (m, 2H), 0,78-0,65 (m, 2H).

EJEMPLO 279

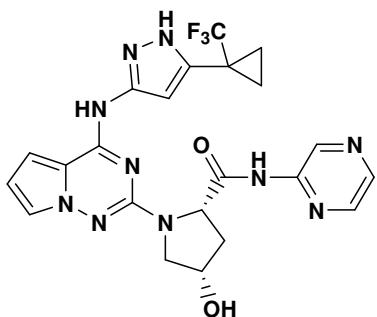
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(metsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida



El producto secundario del Ejemplo 277 (63,0 mg, 0,131 mmol) y sal de sodio del ácido metanosulfínico (265 mg, 2,6 mmol) se disuelven en DMF seco (1,3 ml) y se convierten en 3,3 mg (5 %) del compuesto del título como un sólido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 278; EM: 526 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,11 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 14,87 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,25 (s ancho, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,55-6,48 (m, 1H), 6,25 (s ancho, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,72-0,62 (m, 2H).

EJEMPLO 280

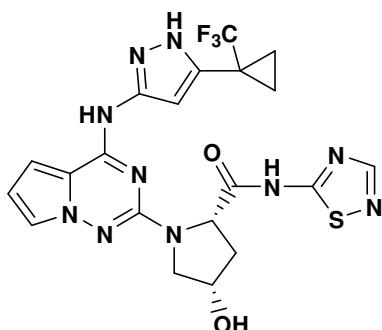
(2S,4S)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 193A, Ejemplos 257, 258, y 259, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 515 ($M+H$)⁺,
5 Tiempo de retención CL/EM = 2,41 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,08 min; 500 MHz, RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 12,74 (s ancho, 1H), 10,46 (s ancho, 1H), 9,97 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 6,81 (s ancho, 1H), 6,44 (s ancho, 1H), 5,22 (s ancho, 1H), 4,62 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,74-3,55 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,13 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 1,37-1,18 (m, 4H).

10 EJEMPLO 281

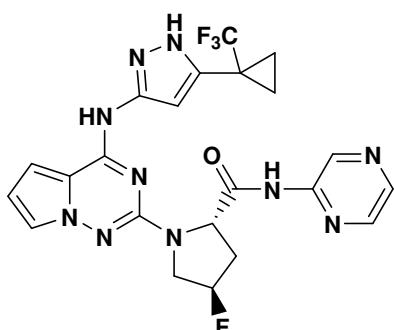
(2S,4S)-4-hidroxi-N-(1,2,4-triazin-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



15 Usando 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 193A, Ejemplos 257, 258, y 256, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 521 ($M+H$)⁺,
Tiempo de retención CL/EM = 2,54 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,43 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,63 (s ancho, 1H), 6,52 (s ancho, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,36 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H).

20 EJEMPLO 282

(2S,4R)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



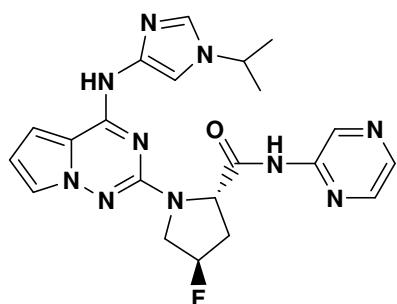
25 Usando 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe

en J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 193A, Ejemplos 264, 265, y 266, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 517 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,71 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 17,67 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 6,90-6,72 (m, 2H), 6,50 (s ancho, 1H), 5,43 (d, 1H, J = 53,1 Hz), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,51-2,33 (m, 1H), 1,41-1,14 (m, 4H).

5

EJEMPLO 283

(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



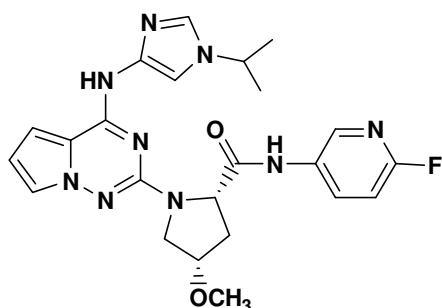
10

Usando el compuesto de Ejemplo 228B y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos 264, 265, y 266, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 451 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,81 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,15 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,34 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 5,44 (d, 1H, J = 53,1 Hz), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J = 12,8, 23,5 Hz), 3,98 (ddd, 1H, J = 3,4, 12,8, 36,3 Hz), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,52 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,49 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

15

EJEMPLO 284

(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



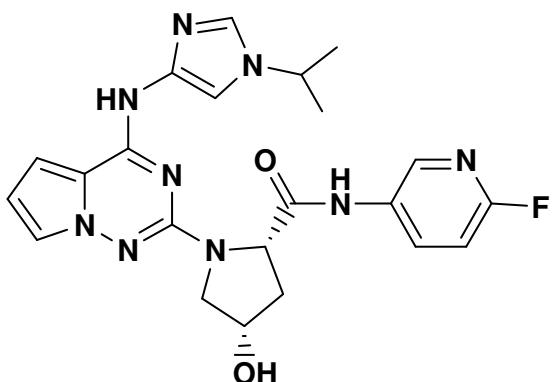
20

Usando el compuesto de Ejemplo 228B y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos 252, 253, y 254, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 480 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,93 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,78 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, J = 3,4, 8,9 Hz), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H, J = 2,4, 4,6 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H, J = 1,8, 11,9 Hz), 3,64 (dd, 1H, J = 4,0, 11,9), 3,36 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,46 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

25

EJEMPLO 285

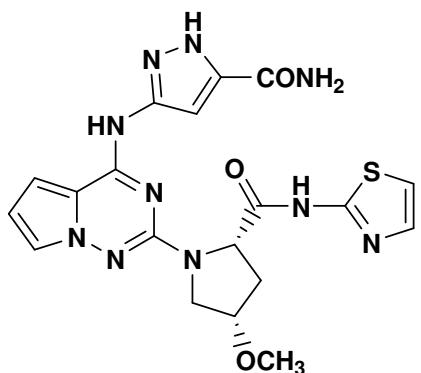
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **228B** y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos **257, 258, y 260**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 466 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,68 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 13,34 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,85 (s ancho, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,72 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,34(d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,43 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,40 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

EJEMPLO 286

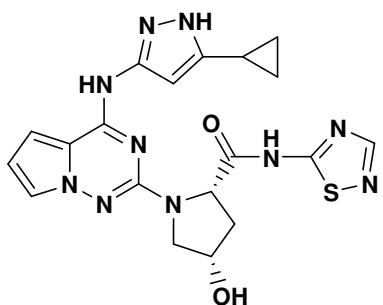
10 3-((2S,4S)-4-metoxi-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **166C** y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos **252, 253, y 256**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 469 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,16 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 20 min en vez de uno de 15 min) = 10,47 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H).

EJEMPLO 287

20 (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(1,2,4-thiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida

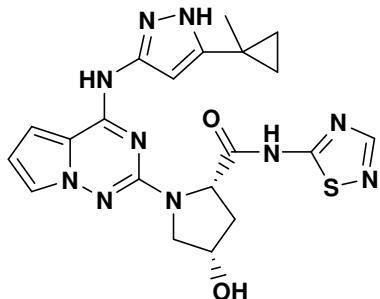


Usando el compuesto del Ejemplo **208B** y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo

5 **259**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 453 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,02 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 12,97 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,17 (s ancho, 1H), 4,92 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,59-4,55 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,35 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,87-1,80 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,77-0,72 (m, 2H).

EJEMPLO 288

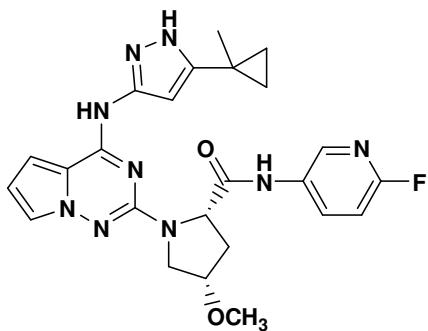
**(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1,2,4-
tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida**



10 Usando el compuesto de Ejemplo **258** y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo **259**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 467 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,38 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 14,13 min; AR/EM, obt 467,1708; calcd 467,1726; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 6,26 (s ancho, 1H), 4,94 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,60-4,53 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,38 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,41 (s, 3H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

EJEMPLO 289

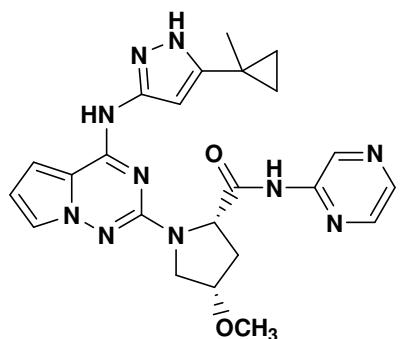
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



20 Usando el compuesto del Ejemplo **194A** y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos **252**, **253**, y **254**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 492 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,49 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,77 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 2,9, 8,7 Hz), 6,87 (s ancho, 1H), 6,50 (s ancho, 1H), 6,42 (s ancho, 1H), 4,73 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,92-0,82 (m, 2H), 0,75-0,67 (m, 2H).

EJEMPLO 290

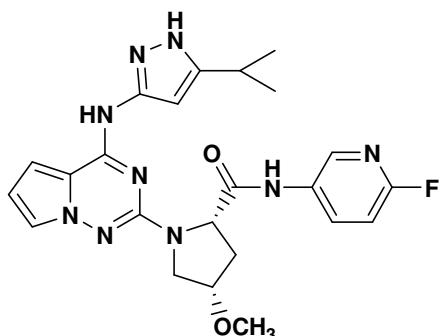
(2S,4S)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- Usando el compuesto del Ejemplo 194A y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplos 252, 253, y 255, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 475 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,39 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,83 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,88 (s ancho, 1H), 6,51 (s ancho, 1H), 6,39 (s ancho, 1H), 4,76 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,71(dd, 1H, J = 3,8, 11,7 Hz), 3,34 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H).
- 5

EJEMPLO 291

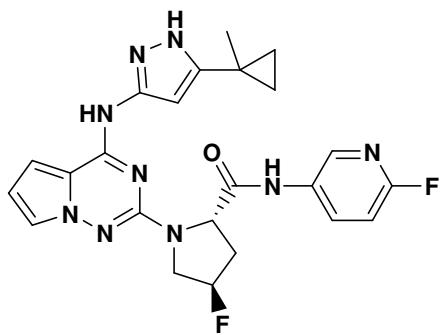
- 10 (2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(5-isopropyl-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



- Usando 5-isopropyl-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 193A, Ejemplos 252, 253, y 254, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 480 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,46 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,13 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 2H), 4,75 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,58 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,23 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 6,7 Hz).
- 15
- 20

EJEMPLO 292

- (2S,4R)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



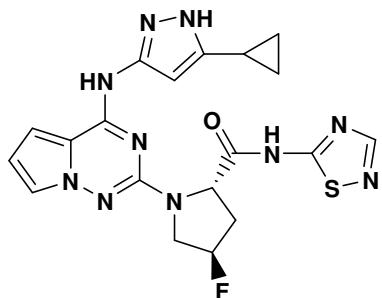
- 25 Siguiendo los procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo 266, el compuesto del título se obtiene

como un sólido; EM: 480 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,54 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento F) = 17,64 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 6,86 (s ancho, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 5,43 (d, 1H, J = 53,1 Hz), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,98-3,80 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,78-0,72 (m, 2H).

5

EJEMPLO 293

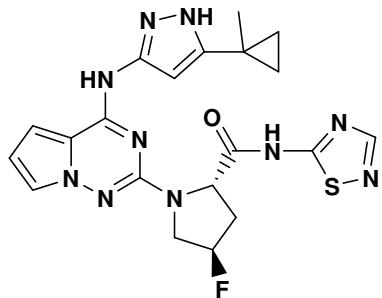
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 10 Usando el compuesto del Ejemplo 203A y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo 256, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 455 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,46 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,24 min; 500 MHz, RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 13,15 (s ancho, 1H), 12,07 (s ancho, 1H), 10,26 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,34 (s ancho, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 5,47 (d, 1H, J = 53,1 Hz), 4,96-4,81 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 0,99-0,83 (m, 2H), 0,80-0,66 (m, 2H).
- 15

EJEMPLO 294

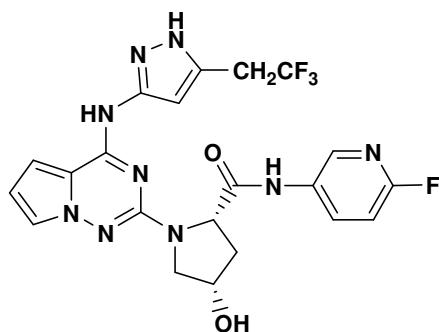
(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 20 Usando el compuesto del Ejemplo 265 y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo 256, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 469 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,44 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 17,69 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,51-6,44 (m, 1H), 6,25 (s ancho, 1H), 5,44 (d, 1H, J = 53,4 Hz), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 12,8, 23,5 Hz), 4,02-3,86 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H).
- 25

EJEMPLO 295

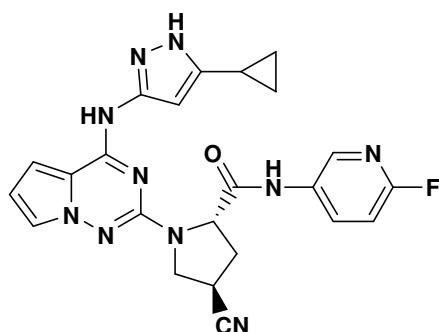
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando 5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 193A, Ejemplos 257, 258 y 260, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 506 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,34 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 14,65 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H, J = 2,5, 4,3 Hz), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).

EJEMPLO 296

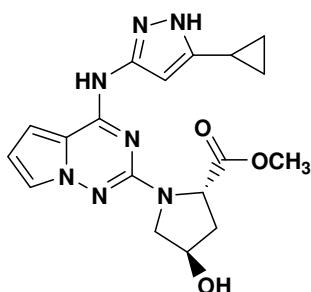
(2S,4R)-4-ciano-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el clorhidrato del ácido (2S,4R)-4-cianopirrolidin-2-carboxílico (puede que del ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopirrolidin-2-carboxílico, adquirido de Anaspec y desprotegido usando HCl 4 N en dioxano) y el compuesto del Ejemplo 1C, y siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 179 (pero a 130 °C en lugar de 155 °C) y el Ejemplo 202, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 473 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,31 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,47 min; IR (KBr) 2251 cm⁻¹; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 3,1, 8,9 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,28 (s ancho, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 2H).

EJEMPLO 297

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

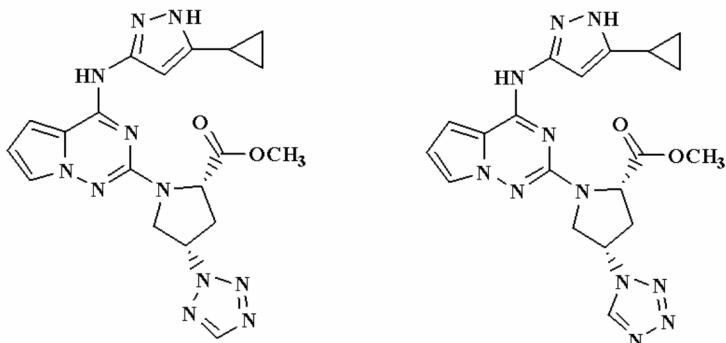


25 Se agita metanol seco (800 ml)a y se enfriá hasta 0 °C y lentamente se trata con cloruro de acetilo (15,4 ml, 217

mmol) durante 15 min. Esta solución se agita a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2-3 h. El material del **216A** (8,00 g, 21,7 mmol) se añade después y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se evapora al vacío y se reparte con acetato de etilo (1500 ml) y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora al vacío y el residuo se trata con cloruro de metileno (300 ml) y metanol (50 ml). El sólido resultante se recoge por filtración y se seca al vacío para dar 2,40 g (26 %) del compuesto del título. El filtrado se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver anteriormente para los detalles generales) con un cartucho Flash 65+M usando un gradiente desde el 100 % de diclorometano hasta el 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron al vacío para dar 4,77 g (51 %) adicional del compuesto del título como un sólido que se usa directamente como se describe a continuación: EM: 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,91 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 12,32 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 7,35 (s ancho, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 6,51-6,40 (m, 2H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 4H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,08-0,71 (m, 4H).

15 EJEMPLO 298

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (isómero principal) y 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(1H-tetrazol-1-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (isómero secundario)



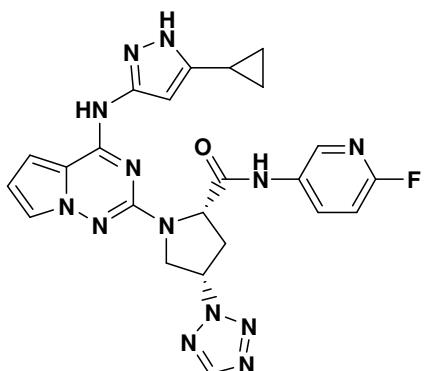
20 **Isómero principal**

Isómero secundario

Una suspensión del compuesto del Ejemplo **297** (212,0 mg, 0,553 mmol), trifenilfosfina (662,0 mg, 2,524 mmol) y 1*H*-tetrazol (196,7 mg, 2,81 mmol) en THF seco (4,5 ml) se agita en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se trata lentamente durante 2-3 min con azodicarboxilato de diisopropilo (475 μl , 2,41 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se inactiva con agua (70 μl) y se diluye con metanol (12 ml). La mezcla de reacción se purifica después por HPLC preparativa (usando el 22 % de disolvente B hasta el 85 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto principal (tiempo de retención = 9,02 min) se procesan para dar el compuesto del título (isómero principal), obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 2 gramos (20 cm^3) de Phenomenex Strata-XL-C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, para dar 82,6 mg (34 %) del compuesto del título puro (isómero principal) del Ejemplo **298** como un sólido. El isómero secundario (tiempo de retención = 8,15 min) puede obtenerse de forma similar. Datos para el isómero principal: EM: 436 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,13 min; (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15,20 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 4,91 (dd, 1H, J = 3,5, 9,3 Hz), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,56(s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H).

35 EJEMPLO 299

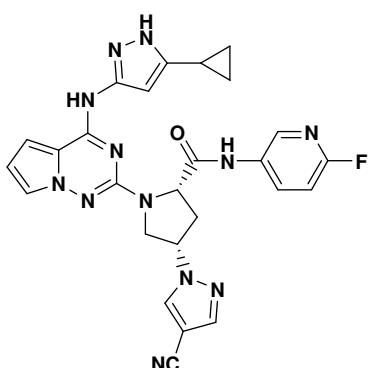
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 254, el isómero principal del Ejemplo 298 (46,4 mg, 0,107 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 299 (46,4 mg, 84 %), obtenido como un sólido; EM: 516 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,05 min tiempo de retención.; HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,01 min; 500 MHz, RMN de 1H (CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 2,6, 4,4 Hz), 6,28 (s ancho, 1H), 5,66-5,61 (m, 1H), 4,90 (dd, 1H, J = 2,7, 10,1 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 1H).

EJEMPLO 300

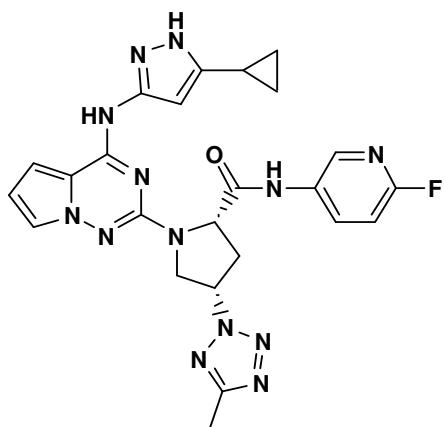
10 (2S,4S)-4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando un procedimiento relacionado al del Ejemplo 298, el compuesto de Ejemplo 217 (60,0 mg, 0,129 mmol) y 4-cianopirazol (48,2 mg, 0,518 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 300 (11,5 mg, 16,5 %), obtenido como un sólido; EM: 539 ($M+H^+$), Tiempo de retención CL/EM = 2,22 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,74 min; 500 MHz, RMN de 1H (CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 7,91 (s ancho, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 3,0, 8,9 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 2,4, 4,6 Hz), 6,24 (s ancho, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 0,91-0,82 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 1H).

EJEMPLO 301

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

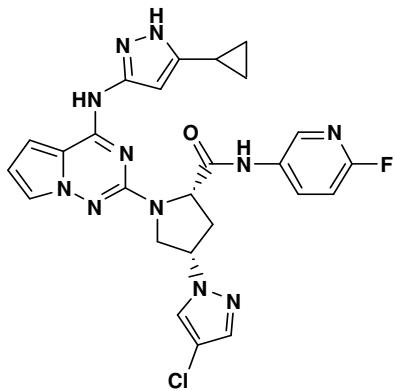


Usando procedimientos relacionados a los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (110,0 mg, 0,287 mmol) y 5-metil-1*H*-tetrazol (96,0 mg, 1,15 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 301 (8,5 mg, 5,6 %), obtenido como un sólido; EM: 530 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,21 min; tiempo de

5 retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,58 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, *J* = 2,8, 8,9 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz), 6,53 (dd, 1H, *J* = 2,6, 4,4 Hz), 6,25 (s ancho, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,58 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 4,28 (dd, 1H, *J* = 5,6, 12,0 Hz), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,81-1,74 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,60-0,54 (m, 1H).

10 Ejemplo 302

(2*S*,4*S*)-4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



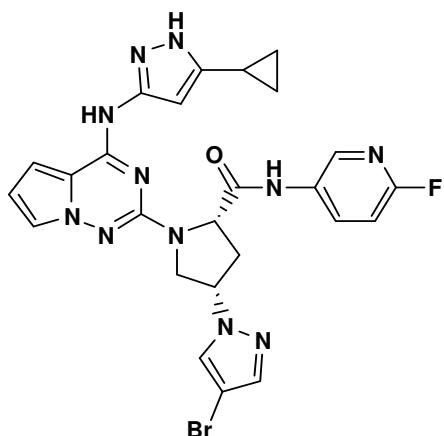
Usando procedimientos relacionados a los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (75,0 mg, 0,196 mmol) y 4-cloropirazol (68,6 mg, 0,666 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 302 (29,0 mg, 27 %), obtenido como un sólido; EM: 548, 550 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,421 min; tiempo de

15 retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 18,07 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,29 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 4,22-

20 4,16 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 1H).

EJEMPLO 303

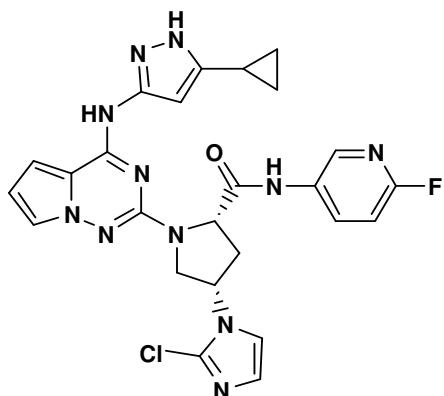
(2*S*,4*S*)-4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (61,9 mg, 0,162 mmol) y 4-bromopirazol (81,6 mg, 0,555 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 303 (29,7 mg, 31 %), obtenido como un sólido; EM: 592, 594 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,42 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 18,16 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (s ancho, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,28 (s ancho, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,232-4,17 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 0,92-0,83 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 1H), 0,63-0,57 (m, 1H).

EJEMPLO 304

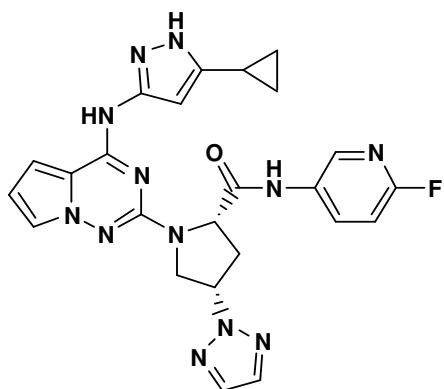
- 10 (2S,4S)-4-(2-cloro-1H-imidazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



15 Usando procedimientos relacionados a los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (61,9 mg, 0,162 mmol) y 2-cloroimidazol (57,0 mg, 0,5515 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 304 (14,0 mg, 16 %), obtenido como un sólido; EM: 548, 550 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,18 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,16 min.

EJEMPLO 305

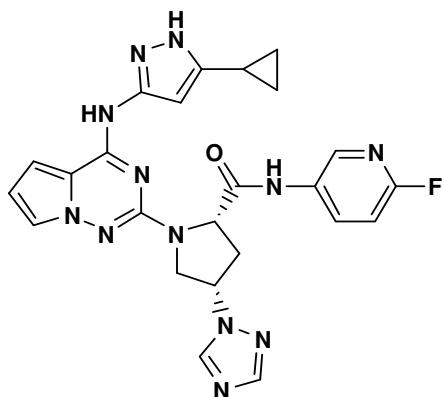
- (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando un procedimiento relacionado con el del Ejemplo 298, el compuesto de Ejemplo 297 (59,4 mg, 0,155 mmol) y 1*H*-1,2,3-triazol (50,4 mg, 0,73 mmol) se convierte en una mezcla de regiosímeros de éster metílico de triazol principal [4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo); 36,3 mg; 54 %] y secundario [(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo); 17,3 mg; 26 %], que se separan por HPLC preparativa (usando el 25 % de disolvente B hasta el 95 % de disolvente B en un periodo de 11 min). Las fracciones deseadas que contienen los productos (tiempo de retención = 7,59 min, isómero secundario; tiempo de retención = 8,90 min, isómero principal) se procesan hasta sus correspondientes bases libres, usando cartuchos de extracción Waters Oasis® MCX, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. El isómero principal (32,0 mg, 0,074 mmol) se convierte entonces en el compuesto del título del Ejemplo 305 usando un procedimiento relacionado con el Ejemplo 254 (29,0 mg, 76 %), obtenido como un sólido; EM: 515 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,26 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 10,22 min.

EJEMPLO 306

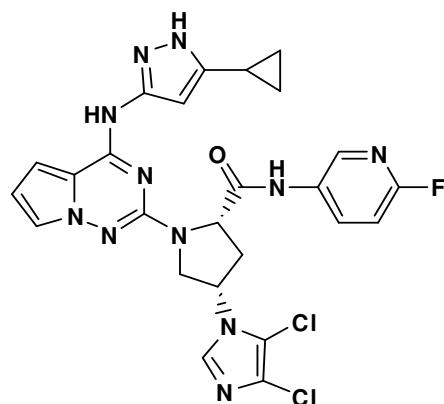
(2*S,4S*)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados con los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (64,5 mg, 0,168 mmol) y 1,2,4-triazol (53,1 mg, 0,769 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 306 (29,7 mg, 44 %), obtenido como un sólido; EM: 515 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,12 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A) = 8,85 min.

EJEMPLO 307

(2*S,4S*)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-1-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

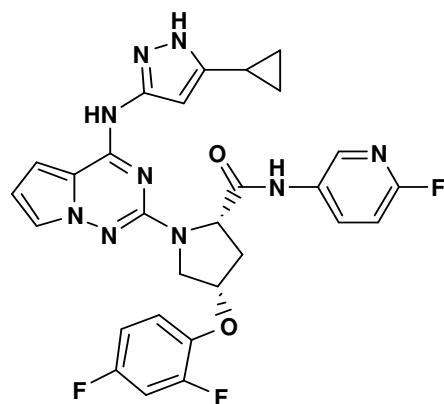


Usando procedimientos relacionados con los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (102,0 mg, 0,266 mmol) y 4,5-dicloroimidazol (184,0 mg, 1,343 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 307 (21,9 mg, 14 %), obtenido como un sólido; EM: 582, 584 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,58 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento C pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 20 min) = 17,20 min.

5

EJEMPLO 308

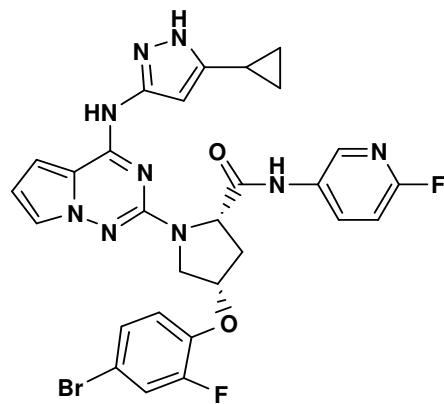
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



10 Usando procedimientos relacionados con los del Ejemplo 298 y el Ejemplo 254, el compuesto de Ejemplo 297 (204,0 mg, 0,532 mmol) y 2,4-difluorofenol (150 μ l, 1,57 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 307 (38,7 mg, 19 %), obtenido como un sólido; EM: 576 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,75 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 19,94 min.

EJEMPLO 309

15 (2S,4S)-4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

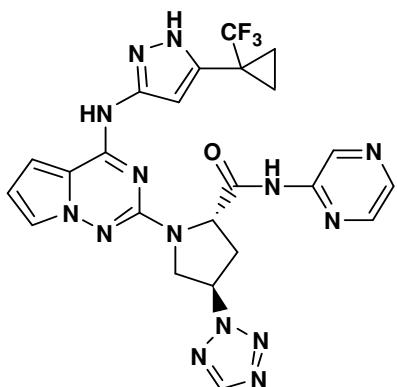


Usando el procedimiento relacionado con el Ejemplo 298, el compuesto de Ejemplo 217 (39,8 mg, 0,860 mmol) y 4-bromo-2-fluorofenol (35 μ l, 0,320 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 309 (24,0 mg, 44 %), obtenido como un sólido; EM: 636, 638 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,85 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 21,35 min.

5

EJEMPLO 310

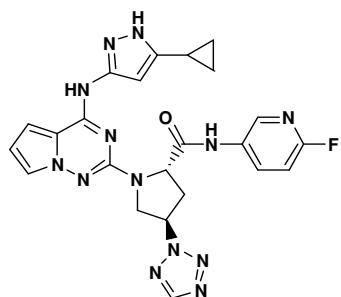
(2S,4R)-N-(pirazin-2-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



10 Usando el procedimiento relacionado con el Ejemplo 298, el compuesto de Ejemplo 280 (48,2 mg, 0,094 mmol) y 1H-tetrazol (46,8 mg, 0,667 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 310 (7,3 mg, 13,7 %), obtenido como un sólido; EM: 567 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,45 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 25,18 min.

EJEMPLO 311

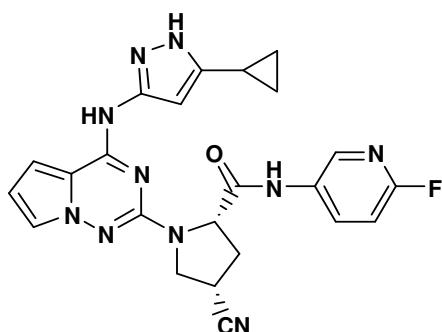
15 **(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



20 Usando el procedimiento relacionado con el Ejemplo 298, el compuesto de Ejemplo 208 (30,0 mg, 0,065 mmol) y 1H-tetrazol (38,0 mg, 0,542 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 311 (15,8 mg, 47,4 %), obtenido como un sólido; EM: 516 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,20 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 16,38 min.

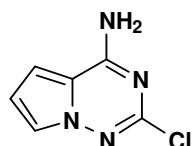
EJEMPLO 312

(2S,4S)-4-ciano-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



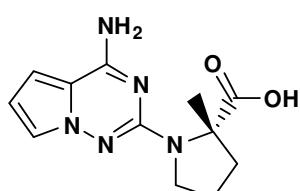
Usando ácido (2S,4S)-4-cianopirrolidin-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (preparada por hidrólisis estándar de su éster metílico correspondiente, veáse J. Med. Chem., 1988, 31, 875-885) y el compuesto de Ejemplo 1C, y siguiendo los procedimientos relacionados con los descritos en los Ejemplos 252 y 271, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 473 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,00 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) = 15,47 min.

5

EJEMPLO 313**2-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina**

10 A una suspensión del compuesto de Ejemplo 1B, (2,83 g, 15,1 mmol) en alcohol isopropílico (50 ml) se añade 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (13,0 ml, 61,6 mmol) seguido por N, N-diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h, tiempo durante el que precipita un sólido. La mezcla se enfriá hasta -20 °C durante 45 min, se filtra y se lava con alcohol isopropílico frío (30 ml). Despues de secar al vacío durante la noche, se obtienen 2,43 g (95 %) del compuesto del título puro como un sólido; EM: 169, 15 171 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,65 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,58-7,54 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,98-5,71 (s ancho, 2H).

15

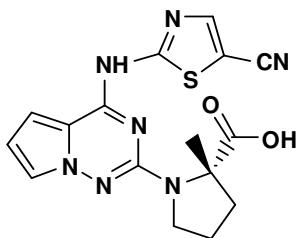
EJEMPLO 314**ácido (S)-1-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico**

20 A un recipiente a presión de 100 ml secado a la llama en atmósfera de nitrógeno se añade ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (4,98 g, 38,6 mmol), terc-butóxido de potasio (4,28 g, 38,1 mmol) y 11 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (NMP). Se añade N,N-diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,2 mmol) después y la suspensión resultante se purga con nitrógeno, se agita magnéticamente y se somete a sonicación hasta que casi todos los sólidos se disuelven. El compuesto del Ejemplo 313 (900,0 mg, 5,32 mmol) se añade después, la solución resultante se purga con nitrógeno, y se calienta a 155 °C durante 63 h. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se trata con HCl acuoso 1 N (42,0 ml), se concentra parcialmente al vacío, y después se purifica por HPLC preparativa (usando el 12 % de disolvente B hasta el 80 % de disolvente B en un periodo de 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran para dar 1,05 g (52 %) del compuesto del título como un sólido (sal de TFA); EM: 262 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,74 min; 500 MHz, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,52-7,49 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 1,73 (s, 3H).

25

30

EJEMPLO 315**ácido (S)-1-(4-(5-cianotiazol-2-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico**

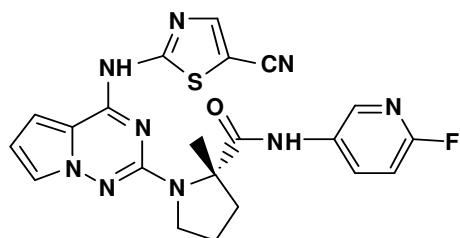


El compuesto del Ejemplo 314 (201,7 mg, 0,538 mmol) se disuelve en THF anhidro (4,0 ml) y se trata en atmósfera de nitrógeno con agitación con hidruro de sodio (109,0 mg, 4,54 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min y se añade 2-cloro-5-cianotiazol (127,0 mg, 0,878 mmol). Despues de 17,5 h a

- 5 temperatura ambiente, se añade hidruro de sodio adicional (282 mg, 11,8 mmol) y 2-cloro-5-cianotiazol (165,0 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se enfria a temperatura ambiente, se trata con una solución fría de ácido trifluoroacético (800 μ l) en metanol (8 ml) y despues se purifica por HPLC preparativa (usando el 15 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran para dar 107 mg (41 %) del compuesto del título como 10 un sólido (sal de TFA) que se usa directamente como se describe a continuación: EM: 370 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 1,86 min.

EJEMPLO 316

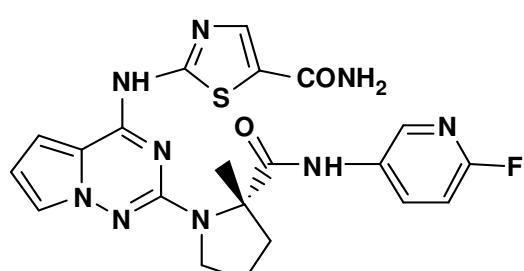
(S)-1-(4-(5-cianotiazol-2-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



- 15 El compuesto del Ejemplo 315 (46,6 mg, 0,096 mmol) se convierte en el compuesto del título del Ejemplo 316 (20 mg, 36 %, sal de TFA) usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 271, excepto en que se usa DMSO como disolvente en lugar de NMP y las fracciones de HPLC preparativa se concentran al vacío: EM: 464 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,84 min.

EJEMPLO 317

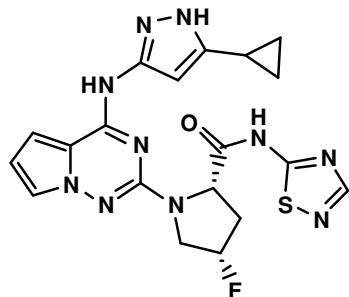
(S)-2-(2-(6-fluoropiridin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida



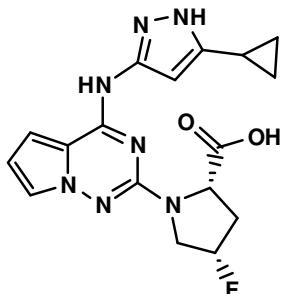
- 25 Una solución agitada magnéticamente del compuesto de Ejemplo 316 (20 mg, 0,035 mmol en DMSO (3 ml) se trata secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 10 N (200 μ l), peróxido de hidrógeno al 30 % (200 μ l), agua (400 μ l) y peróxido de hidrógeno al 30 % adicional (200 μ l). La mezcla se calienta a 6°C durante 15 min, se enfria, se trata con una solución de ácido acético glacial (160 mg) en metanol (5 ml) y despues se purifica por HPLC preparativa (usando el 16 % de disolvente B hasta el 100 % de disolvente B en un periodo de 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran para dar 7,7 mg (37 %) del compuesto del título como un sólido (sal de TFA): EM: 482 ($M+H$)⁺, Tiempo de retención CL/EM = 2,43 min; tiempo de retención HPLC (Procedimiento F) = 30 14,25 min.

EJEMPLO 318

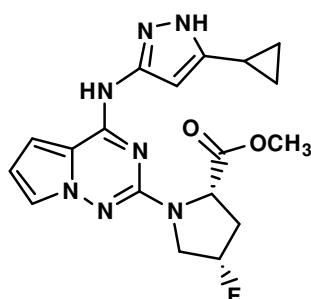
(*2S,4S*)-1-(4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 5 **318A. Ácido (*2S,4S*)-1-(4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico**



- 10 Se suspendió clorhidrato del ácido (*2S,4S*)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (3,39 g, 20,0 mmol) en NMP (25 ml) a lo que se añadió NaOH 5 M (4,00 ml, 20,0 mmol), seguido por DIPEA (1,92 ml, 11,0 mmol) y 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (1,37 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 3 d, y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (500 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se descartaron y la capa acuosa se ajustó a un pH 2–3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se agitó vigorosamente con agua (500 ml), y un precipitado se eliminó por filtración al vacío. Los sólidos se agitaron vigorosamente de nuevo con agua (150 ml) y se secaron por medio de filtración al vacío para proporcionar el 318A ligeramente impuro (974 mg, 52 %). El 318A tiene un tiempo de retención HPLC analítico = 1,73 min (Waters XBridge 4,6 × 50 mm, 5–95 % acetonitrilo acuoso en un periodo de 5 min que contiene acetato de amonio 10 mM) y un CL/EM $M^+ + 1 = 372$.
- 15 **318B. 1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de (*2S,4S*)-metilo**



- 20 Se disolvió ácido (*2S,4S*)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico ligeramente impuro (900 mg, aprox. 2,19 mmol) en MeOH (22 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (1,56 ml, 21,9 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante varios minutos antes de calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml), agua (300 ml) y salmuera (150 ml). Los compuestos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0–50 % 90:10:1 [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc NH}_4\text{OH}$]/ CH_2Cl_2) para dar el 318B (564 mg, 66 %). El 318B tiene un

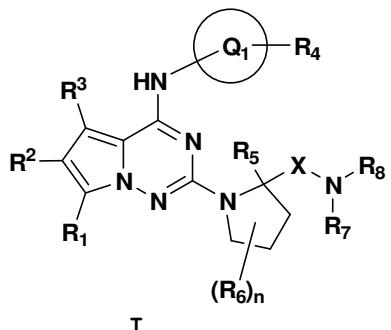
tiempo de retención HPLC analítico = 1,93 min (Waters XBridge 4,6 × 50 mm, 5–95 % acetonitrilo acuoso en un periodo de 5 min que contiene acetato de amonio 10 mM) y un CL/EM M⁺ + 1 = 386.

318C.(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió 1,2,4-tiadiazol-5-amina (656 mg, 6,49 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en dietiléter, 2,16 ml, 6,49 mmol) lentamente y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió 1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (250 mg, 0,649 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. La recristalización a partir de MeOH dio el compuesto del título (90 mg, 30 %), que tiene un tiempo de retención HPLC analítico = 3,02 min (Phenomenex Luna 4,6 × 50 mm, 10–90 % MeOH acuoso en un periodo de 5 min que contiene el 0,1 % TFA) y un CL/EM M⁺ + 1 = 455.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

- 5 Q^1 es arilo, arilo sustituido o heteroarilo;
- X es $C=O$, $C=S$, $C=NR^9$ o CH_2 ;
- R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo,
- alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoílo, , amino, aminoalquilo, alquilamino, amida, amida sustituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido sustituido, alquilsulfona, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido o alquilcarbonilo;
- 10 R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloni, alcanoílo, , alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, amida sustituida, carbamato, carbamato sustituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida sustituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquinalquilo, cicloalquinalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltilio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo;
- 15 R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo sustituido;
- R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilideno, alquilideno sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloni, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, amida sustituida, carbamato, carbamato sustituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida sustituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalquinalquilo, cicloalquinalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltilio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo;
- 20 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o
- cuando $n = 2$ y R^6 son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; o
- 25 cuando $n = 2$ y R^6 son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; o
- 30 cuando $n = 2$, y R^6 son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido; o
- 35 cuando hay dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo ($C=O$) o alquilideno ($C=CHR^9$); y R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo

sustituido, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, o

R⁷ y R⁸ pueden juntos formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente sustituido;

5 R⁹ es hidrógeno o alquilo inferior;

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

10 en el que los sustituyentes para alquilo, alquilideno y cicloalquilo son halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoílo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalkilamino, aminas disustituidas en las que los 2 sustituyentes de amino se seleccionan de alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, aloxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclico y heterociclico sustituido;

en el que los sustituyentes para amida, sulfonamida, sulfonamido y carbamato son al menos un alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

15 en el que los sustituyentes para arilo es alquilo, alquilo sustituido, alquenil, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, ariloxi, arilalquilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalkilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, aloxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquisulfonilo, sulfonamido, ariloxi;

20 en el que los sustituyentes para alquenilo son halo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo:

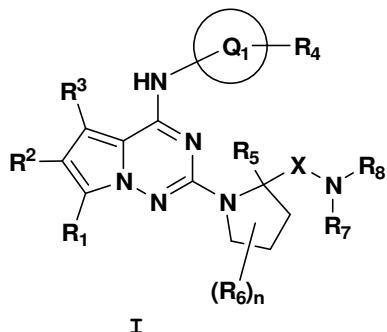
25 en el que los sustituyentes para alquinilo son halo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, guanidino y heterociclico;

en el que los sustituyentes para heterociclo y anillo heterocíclico son uno o más grupos alquilo o arilalquilo o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes de alquilo;

30 en el que los sustituyentes para cicloalquenilo y anillo carbocíclico son alquilo, preferentemente alquilo inferior, alcoxi, preferentemente alcoxi inferior, nitro, monoalquilamino, preferentemente un alquilamino inferior, dialquilamino, preferentemente un dialquil[inferior]amino, ciano, halo, haloalquilo, preferentemente trifluorometilo, alcanoílo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil-amido, preferentemente alquil inferior-amido, alcoxialquilo, preferentemente un alcoxi inferior-alquilo inferior, aloxicarbonilo, preferentemente un aloxicarbonilo inferior, alquilcarbonilo, preferentemente un alquilcarbonilo inferior y arilo, preferentemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con halo, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior;

35 en el que alquilo inferior se refiere a grupos alquilo no sustituidos de 1 a 4 átomos de carbono.

2. El compuesto según la reivindicación 1, de fórmula



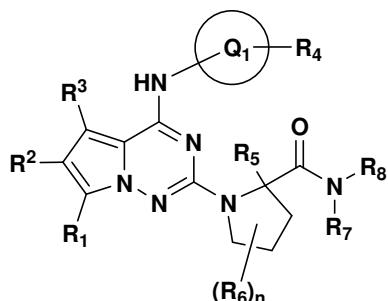
en la que:

Q¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido;

40 X es C=O, C=S, C=NR⁹ o CH₂;

- 5 R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoílo, amino, aminoalquilo, alquilamino, amida, amida sustituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido sustituido, alquilsulfona, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxcarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido o alquilcarbonilo;
- R³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o halógeno;
- 10 R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquilo, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, , amida, amida sustituida, carbamato, carbamato sustituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida sustituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxcarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxcarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltilio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo;
- 15 R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo sustituido;
- 20 R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilideno, alquilideno sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquilo, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, amida sustituida, carbamato, carbamato sustituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida sustituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxcarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxcarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltilio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo;
- 25 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o
- 30 cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;
- o
- cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;
- o
- 35 cuando n = 2, y R⁶ son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido;
- o
- cuando hay dos R⁶ en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno (C=CHR⁹);
- 40 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo o
- R⁷ y R⁸ tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente sustituido;
- 45 R⁹ es hidrógeno o alquilo inferior;
- o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:
- en el que los sustituyentes para alquilo, alquilcarbonilo, alquilideno, cicloalquilo, amida, sulfonamido, sulfonamida, carbamato, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, anillo heterocíclico, cicloalquenilo, anillo carbocíclico son tal como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 2



(I)

en la que:

 Q^1 es pirazol o imidazol;

5 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoílo, amino, aminoalquilo, alquilamino, amida, amida sustituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido sustituido, alquilsulfona, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, aloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido o alquilcarbonilo;

10 R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o halógeno; R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amida, amida sustituida, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

15 R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilideno, alquilideno sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloni, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, hidroxialquilo, amida, amida sustituida, carbamato, carbamato sustituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida sustituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, aloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoílo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilcarbonilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; o

25 cuando n = 2 y R^6 son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

o

cuando n = 2 y R^6 son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

o

30 cuando n = 2, y R^6 son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido;

o

cuando hay dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno (C=CHR⁹); y

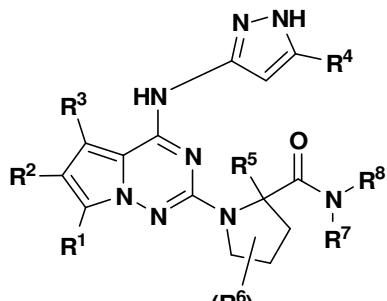
35 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo o

R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente sustituido;

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

en el que los sustituyentes para alquilo, alquilcarbonilo, alquilideno, cicloalquilo, amida, sulfonamido, sulfonamida, carbamato, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, anillo heterocíclico, cicloalquenilo, anillo carbocíclico son tal como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula II



5

(II)

en la que:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, amida, amida sustituida, carbamato, ureido o ciano;

10 R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amida, amida sustituida, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, o xo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido o carbonilo;

15 n es 0, 1, 2, 3 o 4; o

cuando $n = 2$ y R^6 son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; o

cuando $n = 2$ y R^6 son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

20 o

cuando $n = 2$, y R^6 son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido;

o

cuando hay dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo ($C=O$);

25 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, o

R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente sustituido;

30 o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable:

en el que los sustituyentes para alquilo, alquilcarbonilo, alquilideno, cicloalquilo, amida, sulfonamido, sulfonamida, carbamato, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, anillo heterocíclico, cicloalquenilo, anillo carbocíclico son tal como se definen en la reivindicación 1.

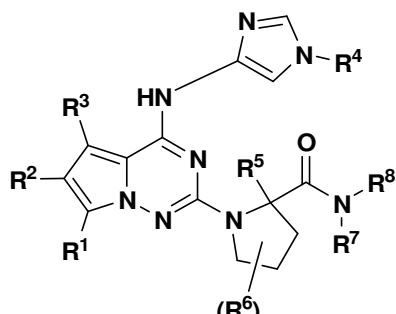
5. Un compuesto de fórmula II según la reivindicación 4, en la que

35 R^1 y R^2 son hidrógeno

R^3 es hidrógeno

R⁴ es cicloalquilo

6. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula III



(III)

5 en la que:

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, amida, amida sustituida, carbamato, ureido o ciano;

R³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amida, amida sustituida, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

10 R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; o

15 cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

o

cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

o

20 cuando n = 2, y R⁶ son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido;

o

cuando hay dos R⁶ en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo (C=O);

25 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, o

R⁷ y R⁸ tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente sustituido;

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

30 en el que los sustituyentes para alquilo, alquilcarbonilo, alquilideno, cicloalquilo, amida, sulfonamido, sulfonamida, carbamato, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, anillo heterocíclico, cicloalquenilo, anillo carbocíclico son tal como se definen en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que comprende

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida,

35 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 5 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 10 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 15 (S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 20 (S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 25 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida,
- (S)-3-(2-(2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 30 (S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 35 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmethyl)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,
- 40 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- 45 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,
- (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-

carboxamida,

(2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

5 (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

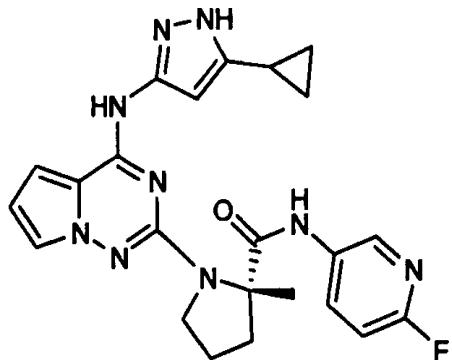
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida, y

10 (2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables

8. Un compuesto según la reivindicación 5 o 7 que comprende:

15 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida,



9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 8.

20 10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes anticancerosos o citotóxicos adicionales.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11 en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

25 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12 en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de la próstata, carcinoma adreno ductal pancreático, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas y de tiroides, neblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML).

30 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la modulación de la actividad de proteína quinasa en un mamífero con necesidad de la misma.

15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 14 en el que dicha proteína quinasa comprende una o más proteínas tirosina quinasa.

35 16. Un compuesto para su uso según la reivindicación 15 en el que la proteína tirosina quinasa se selecciona del grupo que consiste en uno o más de CDK2/ciclina E; Flt-3; Fak; GSK-3β; IGF-1R; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRβ; PKCα; Src, TrkA; TrkB; VEGFR1; VEGFR-2 y VEGFR-3.

17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 16 en el que dicha proteína tirosina quinasa es IGF-1R.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con proteína quinasa (PK) en un mamífero con necesidad del mismo.

19. Un compuesto para su uso según la reivindicación 18 en el que el trastorno relacionado con PK es un trastorno relacionado con IGF-1R seleccionado del grupo que consiste en cáncer, diabetes, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno hiperproliferativo, envejecimiento, acromegalia y enfermedad de Crohn.
- 5 20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 19 en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de la próstata, carcinoma adreno ductal pancreática, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas y de tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML).