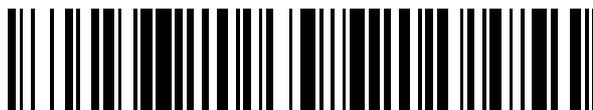


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 862**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012 E 12809680 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2791143**

54 Título: **Benzotienil-pirrolotriazinas sustituidas y usos de las mismas en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

15.12.2011 EP 11193839

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE y
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**COLLIN, MARIE-PIERRE;
BROHM, DIRK;
HÉROULT, MÉLANIE;
LOBELL, MARIO;
HÜBSCH, WALTER;
LUSTIG, KLEMENS;
GRÜNEWALD, SYLVIA;
BÖMER, ULF;
VÖHRINGER, VERENA y
LINDNER, NIELS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 570 862 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

Benzotienil-pirrolotriazinas sustituidas y usos de las mismas en el tratamiento de cáncer

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 5-(1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina sustituida que tienen actividades inhibitorias de proteína tirosina quinasa, a procedimientos para la preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos o composiciones para el tratamiento de trastornos proliferativos, en particular cáncer y enfermedades tumorales.

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo y representa 7,6 millones de muertes (aproximadamente un 13 % de todas las muertes) en 2008. Se prevé que las muertes por cáncer sigan aumentando en todo el mundo a más de 11 millones en 2030 (fuente OMS, Ficha Técnica N.º 297, febrero de 2011).

Hay muchas formas de aparición de cáncer que es una de las razones por las que su terapia es difícil. Una forma en la que se puede producir la transformación de células es el seguimiento de una alteración genética. La finalización del proyecto del genoma humano demostró la inestabilidad y la heterogeneidad genómica de genes de cáncer humano. Algunas estrategias recientes para identificar estas alteraciones genéticas aceleraron el proceso de descubrimiento de genes del cáncer. Por ejemplo, una anomalía genética puede dar lugar a la sobreexpresión de proteínas, y por lo tanto a una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de proteínas de la que se deriva un número de oncoproteínas son las tirosina quinasa y en particular algunas tirosina quinasa receptoras (RTK). En las últimas dos décadas, numerosas vías de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por RTK en el crecimiento celular adverso que conduce al cáncer. En los últimos años, se han conseguido resultados prometedores en el entorno clínico con inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña selectivos como una nueva clase de agentes antitumorogénicos [Swinney y Anthony, *Nature Rev. Drug Disc.* 10 (7), 507-519 (2011)].

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y sus receptores (FGFR) forman parte de un sistema de señalización único y diverso que desempeña un papel fundamental en una diversidad de procesos biológicos que incluyen diversos aspectos del desarrollo embrionario y fisiopatología en adultos [Itoh y Ornitz, *J. Biochem.* 149 (2), 121-130 (2011)]. De una manera espacio-temporal, los FGF estimulan, a través de la unión a FGFR, una amplia gama de funciones celulares que incluyen migración, proliferación, diferenciación y supervivencia.

La familia FGF comprende 18 factores de crecimiento polipeptídicos secretados que se unen a cuatro tirosina quinasa receptoras altamente conservadas (FGFR-1 a -4), expresadas en la superficie celular. Además, FGFR-5 se puede unir a los FGF, pero no tiene un dominio de quinasa, y por lo tanto carece de señalización intracelular. La especificidad de la interacción ligando/receptor se ve reforzada por una serie de procesos de transcripción y traducción que dan lugar a múltiples isoformas mediante inicio alternativo de la transcripción, corte y empalme alternativo, y truncamientos C-terminales. Diversos proteoglicanos de sulfato de heparán (por ejemplo, sindecanos) pueden formar parte del complejo de FGF/FGFR e influir fuertemente en la capacidad de los FGF para inducir respuestas de señalización [Polanska y col., *Developmental Dynamics* 238 (2), 277-293 (2009)]. Los FGFR son receptores de superficie celular que consisten en tres dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina, un dominio transmembrana de paso único, y un dominio de tirosina quinasa intracelular dimerizada. La unión de FGF pone a las quinasa intracelulares muy cerca, lo que permite que se fosforilen entre sí. Se han identificado siete sitios de fosforilación (por ejemplo, en FGFR-1 Tyr463, Tyr583, Tyr585, Tyr653, Tyr654, Tyr730, y Tyr766).

Algunos de estos grupos de fosfotirosina actúan como sitios de replicación para moléculas de señalización cadena abajo que por sí mismas también se pueden fosforilar directamente por FGFR, lo que conduce a la activación de múltiples vías de transducción de señales. Por lo tanto, la cascada de señalización de MAPK está implicada en el crecimiento y la diferenciación celular, la cascada de señalización de PI3K/Akt está implicada en la determinación de la supervivencia celular y el destino celular, mientras que las cascadas de señalización de PI3K y PKC tienen una función en el control de la polaridad celular. Varios inhibidores de la retroalimentación de la señalización de FGF se han identificado en la actualidad e incluyen miembros de las familias Spry (Sprouty) y Sef (expresión similar a FGF). Además, en determinadas condiciones, FGFR se libera de las membranas pre-Golgi en el citosol. El receptor y su ligando, FGF-2, se cotransportan en el núcleo mediante un mecanismo que implica importina, y se acoplan en el complejo de CREB-proteína de unión (CBP), un coactivador de la transcripción común y esencial que actúa como un factor de estimulación de activación genética. Se han observado múltiples correlaciones entre la expresión de inmunohistoquímica de FGF-2, FGFR-1 y FGFR-2 y sus localizaciones de células tumorales citoplasmáticas y nucleares. Por ejemplo, en adenocarcinomas de pulmón esta asociación también se encuentra en el nivel nuclear, lo que enfatiza un papel activo del complejo en el núcleo [Korc y Friesel, *Curr. Cancer Drugs Targets* 5, 639-651 (2009)].

Los FGF se expresan ampliamente en tejidos tanto en desarrollo como adultos y desempeñan papeles importantes en una diversidad de procesos normales y patológicos, incluyendo desarrollo tisular, regeneración tisular, angiogénesis, transformación neoplásica, migración celular, diferenciación celular, y supervivencia celular. Además, los FGF como factores proangiogénicos también se han implicado en el fenómeno emergente de resistencia a inhibición del receptor-2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-2) [Bergers y Hanahan, *Nat. Rev. Cancer* 8, 592-603 (2008)].

Algunos perfiles oncogenómicos recientes de redes de señalización demostraron un papel importante para la señalización anómala de FGF en la aparición de algunos cánceres humanos comunes [Wesche y col., *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011)]. La señalización constitutiva de FGFR independiente de ligando se ha descrito en muchos cánceres humanos, tales como cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de ovario.

5 Algunas formas mutadas de FGFR así como translocaciones intragénicas de FGFR se han identificado en neoplasias tales como enfermedades mieloproliferativas. De forma interesante, las mismas mutaciones de las que se descubrió que son la causa de muchos trastornos del desarrollo también se encuentran en células tumorales (por ejemplo, las mutaciones encontradas en acondroplasia y displasia tanatofórica, que causan dimerización y de este modo activación constitutiva de FGFR-3, también se encuentran con frecuencia en cáncer de vejiga). Una mutación
10 que estimula la dimerización solamente es un mecanismo que puede aumentar la señalización independiente de ligando de los FGFR. Otras mutaciones localizadas dentro o fuera del dominio quinasa de los FGFR pueden cambiar la conformación del dominio dando lugar a quinasas permanentemente activas.

La amplificación de la región cromosómica 8p11-12, la localización genómica del *FGFR-1*, es una amplificación focal común en el cáncer de mama y se produce en aproximadamente un 10 % de los cánceres de mama, predominantemente en cánceres positivos para receptor de estrógeno. Algunas amplificaciones de *FGFR-1* también se han informado en el carcinoma epidermoide no microcítico de pulmón y se encuentran en una baja incidencia en cáncer de ovario, cáncer de vejiga y rhabdomyosarcoma. De forma análoga, aproximadamente un 10 % de los cánceres gástricos muestran amplificación de *FGFR-2*, que se asocia con cánceres de mal pronóstico, de tipo difuso. Además, se encontró que múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) situados en *FGFR-1* a -4 se correlacionaban con un aumento del riesgo de desarrollar cánceres selectivos, o se informó que estaban asociados con mal pronóstico (por ejemplo, el alelo G388R de *FGFR-4* en cáncer de mama, cáncer de colon y adenocarcinoma de pulmón). El papel directo de estos SNP para estimular el cáncer sigue siendo controvertido.

En resumen, se ha realizado un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan *FGFR-1* a -4 como dianas importantes para cáncer, y algunas revisiones exhaustivas han resumido estos hallazgos [véase, por ejemplo, Heinze y col., *Expert Opin. Ther. Targets* 15 (7), 829-846 (2011); Wesche y col., *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011); Greulich y Pollock, *Trends in Molecular Medicine* 17 (5), 283-292 (2011); Haugsten y col., *Mol. Cancer Res.* 8 (11), 1439-1452 (2010)]. Se han seguido varias estrategias para atenuar la señalización anómala de *FGFR-1* a -4 en tumores humanos que incluyen anticuerpos del bloqueo e inhibidores de molécula pequeña, entre otros. En la actualidad hay en desarrollo un número de inhibidores de *FGFR* de molécula pequeña selectivos, tales como AZD-4547 (Astra-Zeneca) y BJJ-398 (Novartis).

A pesar de los avances significativos que se han conseguido en general en terapia para cáncer en los últimos años, hay una necesidad continua de identificar nuevos compuestos anticáncer con mejores propiedades, tales como mayor potencia, mayor selectividad, toxicidad reducida y/o mejor tolerabilidad. Por lo tanto, el problema técnico a resolver de acuerdo con la presente invención se puede observar al proporcionar compuestos alternativos que tienen actividad inhibitoria sobre las *FGFR* quinasas, ofreciendo de este modo nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por *FGFR*, en particular cáncer y otros trastornos proliferativos.

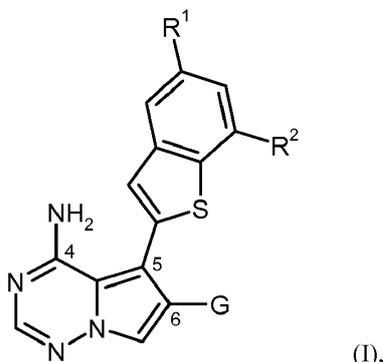
En los documentos WO 2007/061737-A2 y WO 2005/097800-A1, respectivamente, se han desvelado inhibidores de quinasa hetero-5,6-bicíclica fusionada que portan un sustituyente de heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros. Se expuso que estos compuestos eran útiles para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades debido a su acción inhibitoria en las quinasas mTOR (diana de mamífero de Rapamicina) y/o IGF-1R (receptor del factor de crecimiento de tipo insulínico de tipo 1). Algunas estructuras de molde hetero-5,6-bicíclico asociadas con la inhibición de quinasas se han descrito, entre otros, en los documentos WO 01/19828-A2, WO 2007/079164-A2 y WO 2010/051043-A1.

Algunos derivados de 4-aminopirrol[2,1-f][1.2.4]triazina con diferentes perfiles de inhibición frente a un número de proteína quinasas se han desvelado, entre otros, en los documentos WO 00/71129-A1, WO 2007/056170-A2, WO 2007/061882-A2, WO 2007/064932-A2, WO 2009/136966-A1, y WO 2010/126960-A1.

En los documentos WO 2005/121147-A1, WO 2007/064883-A2 y WO 2007/064931-A2, se describieron derivados de 4-aminopirrol[2,1-f][1.2.4]triazina que contienen un grupo diarilurea sustituida en la posición 5 que tienen actividad de inhibición de *FGFR-1*. Sin embargo, otras tirosina quinasas receptoras, en particular las VEGFR, PDGFR y Tie-2 quinasas, también se inhiben de forma significativa con esta clase de compuestos en particular. Dado que se hizo la hipótesis de que tal actividad de multi-quinasa podía conducir a un aumento de efectos secundarios potenciales durante el tratamiento, el objetivo de la presente invención era identificar nuevos agentes que tuvieran un aumento de la selectividad para las *FGFR* quinasas, proporcionando de este modo nuevas opciones para una terapia para el cáncer más tolerable.

55 De forma sorprendente, ahora se ha encontrado que algunos derivados de 4-aminopirrol[2,1-f][1.2.4]triazina que portan un resto de benzotiofen-2-ilo sustituido de forma específica en la posición 5 presentan una inhibición potente y selectiva de *FGFR* quinasas, en particular de las *FGFR-1* y *FGFR-3* quinasas, que hace que estos compuestos sean particularmente útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer y enfermedades tumorales.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 5-(1-benzotiofen-2-il)pirrolo-[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina sustituidos en la posición 6 de fórmula general (I)



en la que

5 R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,

R² es hidrógeno o metoxi,
con la condición de que al menos uno de R¹ y R² sea distinto de hidrógeno,

y

10 G representa el grupo -CH₂-OR³, -C(=O)-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ o -C(=O)-NR⁴R⁶, en los que
R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo,
alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), pirrolidino, piperidino,
morfolino, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o hasta tres
átomos de flúor,

15 R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6
miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-
C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilamino
(C₁-C₄) o hasta tres átomos de flúor,

20 y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-
C₄),

y

25 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

30 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄),
amino, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

y

35 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-
C₄),

y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

40 o

R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que

- están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷), O, S y S(O)₂, y que puede estar sustituido en átomos de carbono en el anillo con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y aminocarbonilo, y en la que
- 5 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, formilo, alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcocixarbonilo (C₁-C₄).
- Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden estar presentes en forma de sus sales, solvatos y/o solvatos de las sales.
- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos incluidos en la fórmula (I) de las fórmulas (I-A) a (I-G2) mencionadas en lo sucesivo y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados en lo sucesivo como sus productos de procedimiento y/o ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en los que los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados en lo sucesivo ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 15 Las sales para los fines de la presente invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, véase S. M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19). También se incluyen sales que no son por sí mismas adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 20 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, y ácido benzoico.
- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de bases habituales, tales como por ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio), y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas, tales como de forma ilustrativa y preferente etilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitlohexilamina, dibencilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, arginina, lisina, y 1,2-etilendiamina.
- 30 Los solvatos en el contexto de la invención se designan como las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante coordinación estequiométrica con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los que la coordinación se produce con agua. En el contexto de la presente invención los hidratos son solvatos preferentes.
- 35 Los compuestos de la presente invención pueden, ya sea por la naturaleza de los centros asimétricos o por rotación limitada, estar presentes en forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Puede estar presente cualquier isómero en el que el centro asimétrico se encuentre en la configuración (R), (S), o (R,S).
- También se observará que cuando dos o más centros asimétricos están presentes en los compuestos de la invención, a menudo serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras a modo de ejemplo, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan realizaciones preferentes. Se pretende que los estereoisómeros puros, diastereómeros puros, enantiómeros puros, y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la invención.
- 40 Algunos isómeros geométricos por la naturaleza de los sustituyentes alrededor de un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma *cis* (= Z-) o *trans* (= E-), y ambas formas isoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.
- 45 Todos los isómeros, ya sea separados, puros, parcialmente puros, o en mezcla racémica, de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede conseguir con técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales mediante procedimientos de cromatografía o cristalización, y los racematos se pueden separar en los respectivos enantiómeros ya sea mediante procedimientos de cromatografía en fases quirales o mediante resolución.
- 50 Además, todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos que se han descrito anteriormente están incluidas de acuerdo con la presente invención.
- 55 La presente invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Se entiende que variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención significa un

compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que se produce normalmente o de forma predominante en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I . Algunas variantes isotópicas en particular de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las que se ha incorporado uno o más isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del compuesto activo en el organismo. Debido a una capacidad de preparación y detección comparativamente fácil, en especial en compuestos etiquetados con isótopos de ^3H o ^{14}C son adecuados para esta finalidad. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos en particular como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una prolongación de la vida media en el organismo o una reducción de la dosis activa requerida. Por lo tanto, tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención, en algunos casos, también constituyen una realización preferente de la presente invención. Algunas variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar con procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo con los procedimientos que se describen a continuación y los procedimientos que se describen en los ejemplos de trabajo, usando las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida en particular en los mismos.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes y restos tienen el siguiente significado, a menos que se especifique de otro modo:

Alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo.

Alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, y *terc*-butoxi.

Monoalquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino con sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, y *terc*-butilamino.

Dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada idénticos o diferentes cada uno de los cuales contiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N-n*-butil-*N*-metilamino, y *N-terc*-butil-*N*-metilamino.

Alquilcarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que se une al resto de la molécula a través de un grupo carbonilo [$\text{C}(=\text{O})$]. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: acetilo, propionilo, *n*-butirilo, *iso*-butirilo, *n*-pentanoilo, y pivaloilo.

Alcoxycarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que se une al resto de la molécula a través de un grupo carbonilo [$\text{C}(=\text{O})$]. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, y *terc*-butoxycarbonilo.

Monoalquilaminocarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino que se une al resto de la molécula a través de un grupo carbonilo [$\text{C}(=\text{O})$] y que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, y *terc*-butilaminocarbonilo.

Dialquilaminocarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino que se une al resto de la molécula a través de un grupo carbonilo [$\text{C}(=\text{O})$] y que tiene dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada idénticos o diferentes que tienen en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminocarbonilo, *N,N*-diisopropilaminocarbonilo, *N-n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

Alquilcarbonilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino con un sustituyente alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo y se une al átomo de N a través del grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: acetilamino, propionilamino, *n*-butirilamino, *iso*-butirilamino, *n*-pentanoilamino, y pivaloilamino.

Cicloalquilo (C₃-C₆) en el contexto de la invención representa un carbociclo saturado, monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. A modo de ejemplo se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Ciclopropilo y ciclobutilo son preferentes.

5 Heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros en el contexto de la invención representan un heterociclo saturado, monocíclico con 4 a 7 o, respectivamente, de 4 a 6 átomos en el anillo en total, que contienen uno o dos heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes de la serie de N, O, S y S(O)₂, y que se pueden unir a través de un átomo de carbono del anillo o a través de un átomo de nitrógeno del anillo (si estuviera presente). Es preferente el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente es preferente un heteroátomo en el anillo adicional de la serie de N, O o S(O)₂. Es particularmente preferente heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un heteroátomo en el anillo adicional de la serie de N u O. A modo de ejemplo se pueden
10 mencionar: azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, tetrahydrofurano, tiolano, 1,1-dioxidotiolano, 1,2-oxazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-oxazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino, azepano, 1,4-diazepano, y 1,4-oxazepano. Son preferentes azetidino, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, 1,2-oxazolidino, 1,3-oxazolidino, piperidino, piperazino, 1,2-oxazino, morfolino, y tiomorfolino. Son particularmente preferentes pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino.

Pirrolidino, piperidino y morfolino en el contexto de la invención se refieren de forma específica a un anillo de pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y morfolin-4-ilo unidos a N, respectivamente.

20 Un sustituyente oxo en el contexto de la invención representa un átomo de oxígeno, que se une a un átomo de carbono a través de un doble enlace.

En el contexto de la presente invención, para todos los radicales que aparecen varias veces, el significado de los mismos es independiente entre sí. Si los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique de otro modo. La sustitución con uno
25 o con dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes es preferente. La sustitución con uno o con dos influyentes idénticos o diferentes es particularmente preferente.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,

30 R² es hidrógeno o metoxi,
con la condición de que al menos uno de R¹ y R² sea distinto de hidrógeno,

y

G representa el grupo -CH₂-OR³, -C(=O)-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ o -C(=O)-NR⁴R⁶, en los que

35 R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo (C₁-C₄), amino, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o hasta tres átomos de flúor,

R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

40 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcóxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilamino (C₁-C₄),
y

45 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),
y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

50 R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcóxicarbonilo (C₁-C₄), amino, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o

alquilcarbonilamino (C₁-C₄),
y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),
y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

10 o

R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que puede estar sustituido en átomos de carbono en el anillo con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), formilo, alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcoxicarbonilo (C₁-C₄).

En una realización más preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,

20 R² es metoxi,

y

G representa el grupo -CH₂-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ o -C(=O)-NR⁴R⁶, en los que

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino o aminocarbonilo,

25 R⁴ es hidrógeno o metilo,

R⁵ es alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o alquilcarbonilamino (C₁-C₄),
y

30 (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o aminocarbonilo,
o

35 R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que puede estar sustituido en átomos de carbono en el anillo con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que

40 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcoxicarbonilo (C₁-C₄).

En una realización distinta, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ es metilo,

y

R² es metoxi.

45 En una realización distinta adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

G representa el grupo -CH₂-OR³, en el que

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o aminocarbonilo.

En otra realización distinta, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

G representa el grupo -CH₂-NR⁴R⁵, en el que

R⁴ es hidrógeno o metilo,

5 y

R⁵ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, aminocarbonilo o metil-aminocarbonilo, o es acetilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo.

En otra realización distinta adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

G representa el grupo -CH₂-NR⁴R⁵, en el que

10 R⁴ y R⁵ están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o un 6 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo, hidroxilo o aminocarbonilo, y en la que

R⁷ es hidrógeno, metilo, acetilo o *tert*-butoxicarbonilo.

15 En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ es metilo,

R² es metoxi,

y

20 G representa el grupo -CH₂-OR³ o -CH₂-NR⁴R⁵, en los que

R³ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o aminocarbonilo,

R⁴ es hidrógeno o metilo,

R⁵ es alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo, o es acetilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,

25 R⁴ y R⁵ están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que puede estar sustituido en un átomo de carbono en el anillo con oxo, hidroxilo o aminocarbonilo, y en la que

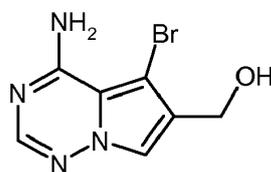
30 R⁷ es hidrógeno o acetilo.

Las definiciones de restos indicados de forma específica en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos también se reemplazan si fuera necesario por definiciones de restos de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones en particular indicadas para los restos. Las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente son particularmente preferentes.

35 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante diversas rutas de síntesis que están gobernadas principalmente por la naturaleza del grupo G en particular elegido (véanse las definiciones mencionadas anteriormente).

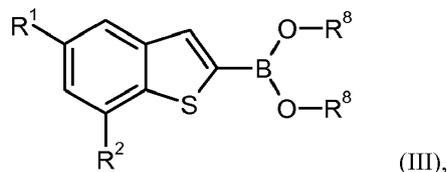
Por lo tanto, en otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I), caracterizados por que una 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina sustituida con 6-

40 (hidroximetilo de fórmula (II))



(II)

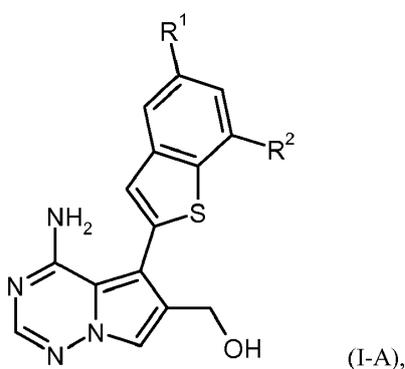
se acopla con un boronato de benzotiofen-2-ilo de fórmula (III)



en la que R¹ y R² tienen los significados que se han descrito anteriormente,
y

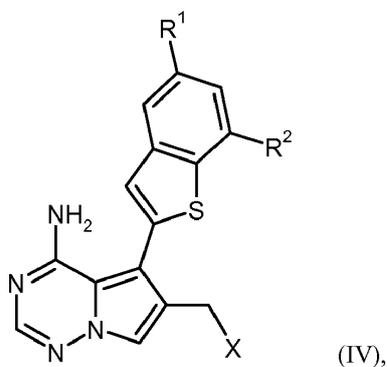
- 5 R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos restos de R⁸ se unen en conjunto para formar un puente de - (CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- o -C(=O)-CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-,

en presencia de un catalizador de paladio y una base para producir el compuesto de fórmula (I-A)



- 10 en la que R¹ y R² tienen los significados descritos anteriormente,
que opcionalmente es cualquiera de

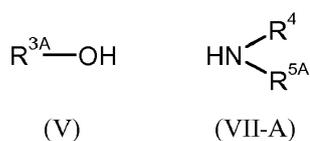
[A] se convierte en el derivado de 6-(halometilo) correspondiente de fórmula (IV)



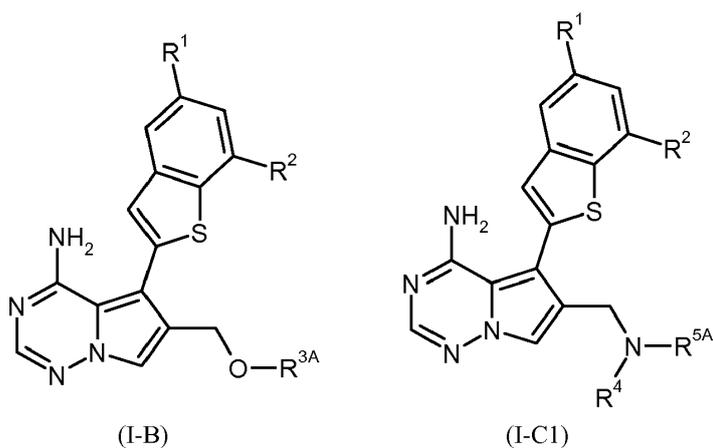
en la que R¹ y R² tienen los significados descritos anteriormente,
y

- 15 X es cloro, bromo o yodo,

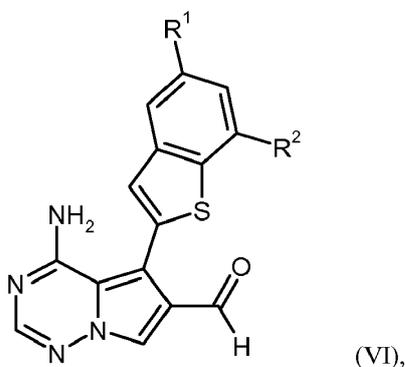
y a continuación se hace reaccionar en presencia de una base con un alcohol de fórmula (V) o con una amina de fórmula (VII-A)



- 20 en la que R⁴ tiene el significado descrito anteriormente, y R^{3A} y R^{5A} tienen el significado de R³ y R⁵, respectivamente, como se ha descrito anteriormente, excepto para hidrógeno, para dar los compuestos diana de fórmula (I-B) y fórmula (I-C1), respectivamente,

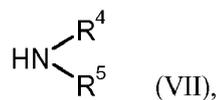


en la que R^1 , R^2 , R^{3A} , R^4 y R^{5A} tienen los significados descritos anteriormente,
o
[B] se oxida al aldehído de fórmula (VI)



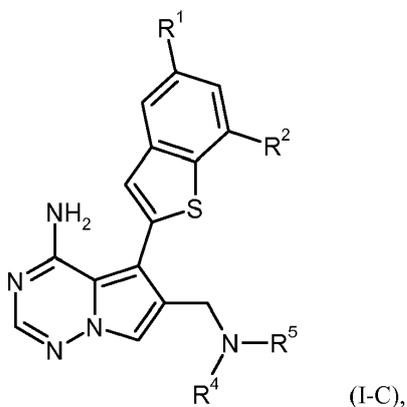
5

en la que R^1 y R^2 tienen los significados descritos anteriormente,
y se hace reaccionar con una amina de fórmula (VII)

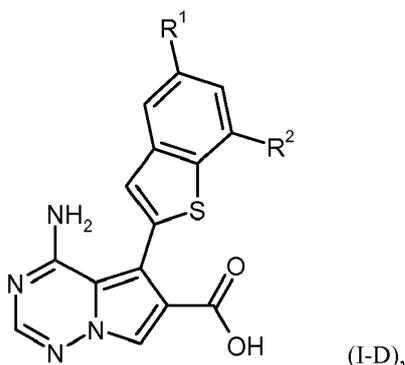


10

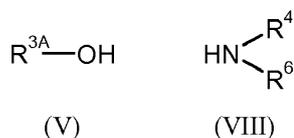
en la que R^4 y R^5 tienen los significados descritos anteriormente,
en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-C)



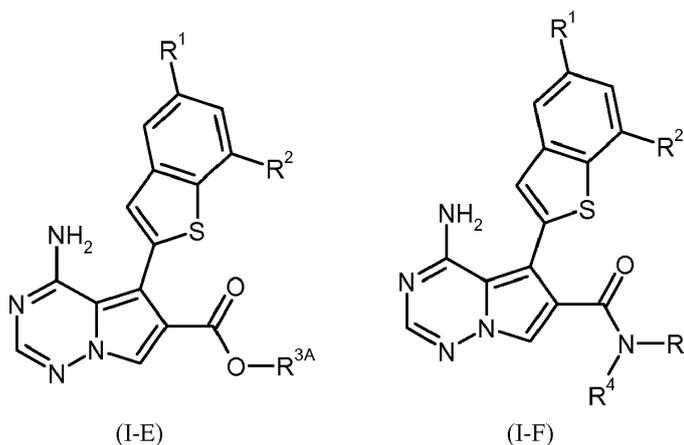
en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados descritos anteriormente,
o
[C] se oxida al ácido carboxílico de fórmula (I-D)



en la que R¹ y R² tienen los significados descritos anteriormente,
y a continuación se acoplan con un alcohol de fórmula (V) o con una amina de fórmula (VIII)

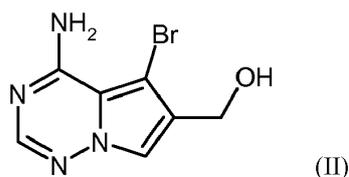


- 5 en las que R^{3A}, R⁴ y R⁶ tienen los significados descritos anteriormente,
en presencia de un agente de condensación para dar los compuestos de fórmula (I-E) y fórmula (I-F),
respectivamente,

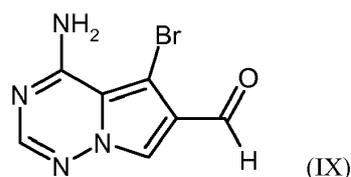


- 10 en las que R¹, R², R^{3A}, R⁴ y R⁶ tienen los significados descritos anteriormente,
seguido opcionalmente, cuando sea apropiado, por (i) separación de los compuestos de fórmula (I) obtenidos de
este modo en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, usando preferentemente procedimientos de
cromatografía, y/o (ii) conversión de los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales
y/o hidratos o solvatos de las sales por tratamiento con los correspondientes solventes y/o ácidos o bases.

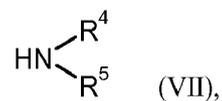
- 15 En una modificación del procedimiento [B] después de una secuencia de reacción inversa, los compuestos de
fórmula (I-C) también se pueden preparar oxidando primero la 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina sustituida
con 6-(hidroximetilo de fórmula (II)



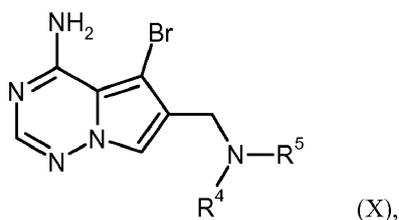
al aldehído de fórmula (IX)



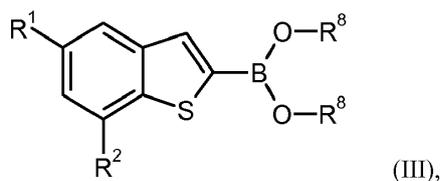
y a continuación hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (VII)



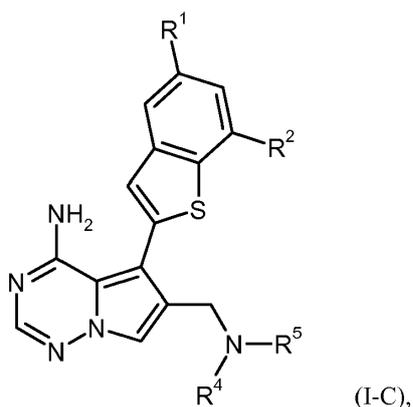
- 5 en la que R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos anteriormente,
en presencia de un ácido y un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (X)



en la que R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos anteriormente,
que se acopla posteriormente con un boronato de benzotiofen-2-ilo de fórmula (III)

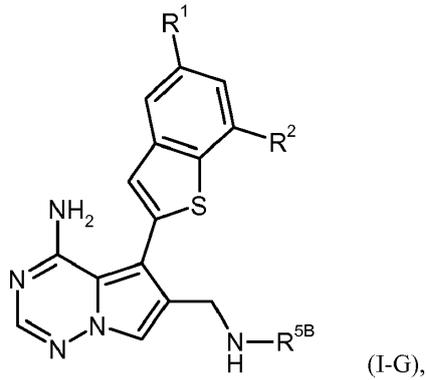


- 10 en la que R¹, R² y R⁸ tienen los significados descritos anteriormente,
en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-C)



en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos anteriormente.

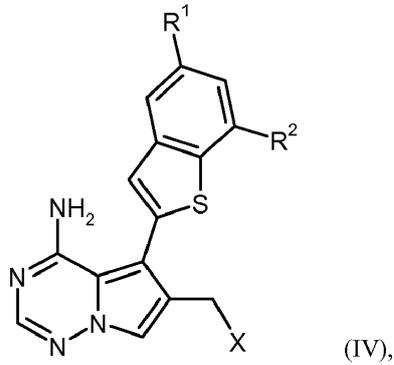
Los compuestos de la invención que tienen la fórmula (I-G)



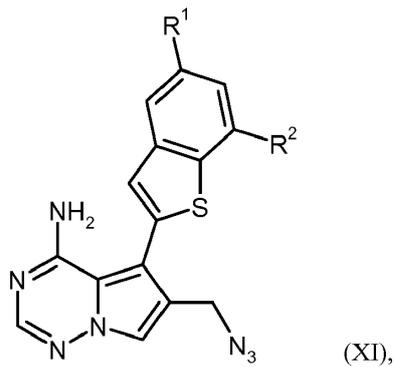
en la que R^1 y R^2 tienen los significados descritos anteriormente,
y

R^{5B} es hidrógeno o alquilcarbonilo (C_1-C_4),

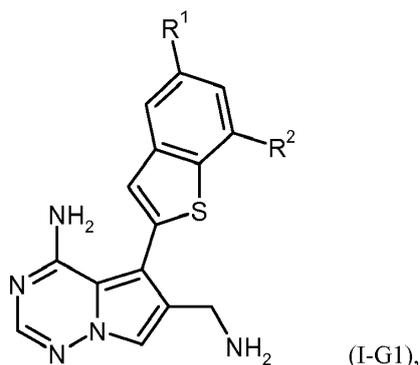
- 5 se pueden preparar por tratamiento del compuesto intermedio de 6-(halometilo) de fórmula (IV)



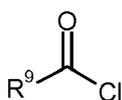
en la que R^1 , R^2 y X tienen los significados descritos anteriormente,
con una azida, tal como azida sódica, para dar el derivado de 6-(azidometilo) correspondiente de fórmula (XI)



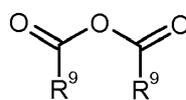
- 10 en la que R^1 y R^2 tienen los significados descritos anteriormente,
que a continuación se hidrogena bajo catálisis de paladio al compuesto de 6-(aminometilo) de fórmula (I-G1)



en la que R^1 y R^2 tienen los significados descritos anteriormente,
y opcionalmente se acila con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (XII) o (XIII)



(XII)

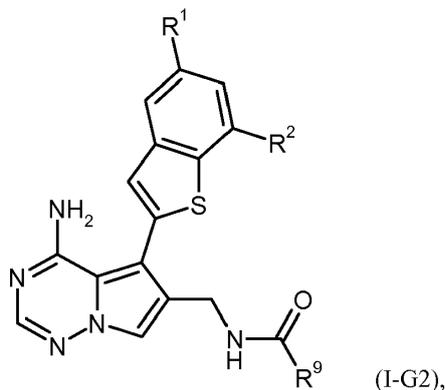


(XIII)

5 en la que

R^9 es alquilo (C_1 - C_4),

para producir el compuesto diana de fórmula (I-G2)



en la que R^1 , R^2 y R^9 tienen los significados descritos anteriormente.

10 Cada uno de los compuestos de fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-C1), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-G1) e (I-G2), que se pueden preparar con los procedimientos descritos anteriormente, representa un subconjunto en particular de los compuestos de fórmula general (I).

Las reacciones de acoplamiento (II) + (III) \rightarrow (I-A) y (X) + (III) \rightarrow (I-C) ["acoplamiento de Suzuki-Miyaura"] por lo general se realizan en un disolvente inerte con la ayuda de un catalizador de paladio y una base acuosa. Algunos catalizadores de paladio adecuados para esta finalidad incluyen, por ejemplo, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), opcionalmente en combinación con otros ligandos de fosfina tales como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), o 4-(di-*terc*-butilfosfina)-*N,N*-dimetilanilina. Además, se pueden usar algunos pre-catalizadores de paladio a partir de los que se generan especies catalíticamente activas en las condiciones de reacción, tales como (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina [véase, por ejemplo, S. Kotha y col., Tetrahedron 58, 9633-9695 (2002); T. E. Barder y col., J. Am. Chem. Soc. 127 (13), 4685-4696 (2005); S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 132 (40), 14073-14075 (2010), y referencias adicionales citadas en ese documento].

Algunas bases adecuadas para estas reacciones de acoplamiento son carbonatos de metales alcalinos en particular, tales como carbonato de sodio, potasio o cesio, fosfatos de metales alcalinos, tales como fosfato de sodio o potasio, o fluoruros de metales alcalinos, tales como fluoruros de potasio o cesio. Normalmente, estas bases se usan como

soluciones acuosas. Las reacciones se realizan en disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Preferentemente, se usan disolventes orgánicos miscibles en agua, tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), pero también se pueden usar otros disolventes inertes, tales como diclorometano o tolueno.

- 5 Para la transformación de hidroxilo en halógeno, (I-A) → (IV), se pueden usar diversos procedimientos y reactivos convencionales que se conocen bien en la técnica. Algunos reactivos de elección son cloruro de tionilo [para X = Cl], tetrabromometano/trifenilfosfina [para X = Br], e yodo/trifenilfosfina [para X = I]. La preparación de derivados de 6-(clorometilo) (IV) [X = Cl] es preferente por razones de conveniencia de tratamiento y estabilidad del compuesto.

- 10 Algunas bases adecuadas para las etapas del procedimiento (IV) + (V) → (I-B) y (IV) + (VII-A) → (I-C1) son en particular los carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, acetatos de metales alcalinos tales como acetato sódico o potásico, o bases de amina terciaria habituales tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. Se da preferencia a la *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Las reacciones se realizan en un disolvente inerte, tal como tetrahydrofurano, o sin disolvente, usando un exceso de alcohol (V) o amina (VII-A), a una temperatura que varía de +20 °C a +200 °C, preferentemente de +50 °C a +150 °C. De forma ventajosa, estas conversiones se realizan por medio de un dispositivo de reactor de microondas.

- 15 Cada una de las secuencias de reacción (I-A) → (IV) → (I-B), (I-A) → (IV) → (I-C1) y (I-A) → (IV) → (XI) se pueden realizar en dos etapas separadas, es decir con aislamiento y purificación del compuesto intermedio (IV), o se pueden realizar usando un procedimiento de una etapa, es decir usando el compuesto intermedio (IV) en bruto tal como se obtiene en la reacción de preparación.

- 20 Algunos agentes de oxidación que son capaces de convertir los alcoholes primarios (I-A) y (II) en aldehídos (VI) y (IX), respectivamente, en condiciones suaves incluyen 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona ("perodiano de Dess-Martin"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) en combinación con oxidantes secundarios tales como yodosobenceno-*l,l*-diacetato o hipoclorito sódico, y sistemas de oxidación basados en dimetilsulfóxido (DMSO) tales como DMSO/anhidrido trifluoroacético o DMSO/*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC). Se da preferencia a la 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona. Las reacciones de oxidación se realizan en un disolvente inerte, preferentemente usando diclorometano.

- 25 Algunos agentes de reducción adecuados para las reacciones de aminación reductora (VI) + (VII) → (I-C) y (IX) + (VII) → (X) son borohidruros de metales alcalinos habituales, tales como borohidruro de litio, borohidruro sódico, borohidruro potásico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Las transformaciones por lo general se realizan en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético, en un disolvente de alcohol o éter, tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano, dentro de un intervalo de temperatura de 0 °C a +80 °C, dependiendo de la reactividad del componente de amina (VII) y/o el uso borohidruro en particular.

- 30 La preparación del ácido carboxílico (I-D) se puede realizar ya sea mediante una oxidación en una sola etapa del alcohol (I-A) o mediante oxidación adicional del compuesto intermedio de aldehído (VI). Para la primera ruta, se puede usar como oxidante de forma favorable el hipoclorito sódico en presencia de radical de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) como catalizador, o clorito sódico estequiométrico, en combinación con cantidades catalíticas de TEMPO e hipoclorito sódico [cf. H. van Bekkum y col., *Synthesis*, 1153-1174 (1996); M. M. Zhao y col., *Org. Synth.* 81, 195-203 (2005), y referencias citadas en ese documento]. Para la segunda ruta, la oxidación con clorito sódico en presencia de un neutralizador de hipoclorito tal como 2-metil-2-buteno representa el procedimiento de elección [cf. H. W. Pinnick y col., *Tetrahedron* 37, 2091-2096 (1981); A. Raach y O. Reiser, *J. Prakt. Chem.* 342 (6), 605-608 (2000), y referencias citadas en ese documento]. En el contexto de la presente invención, se da preferencia a un procedimiento de oxidación de dos etapas (I-A) → (VI) → (I-D).

- 35 Algunos agentes de condensación adecuados para las etapas (I-D) + (V) → (I-E) del procedimiento [formación de éster] en (I-D) + (VIII) → (I-F) [formación de amida] incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-di-etil-, *N,N'*-di-propil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, α -cloroenaminas tales como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo tales como anhidrido propanofosfónico, cianofosfonato de dietilo, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), y compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) u tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), si fuera apropiado en combinación con agentes auxiliares adicionales, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y/o bases tales como carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, o bases orgánicas de amina, tales como trietilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Se da preferencia al uso del hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y/o 1-

hidroxibenzotriazol (HOBt), si fuera apropiado.

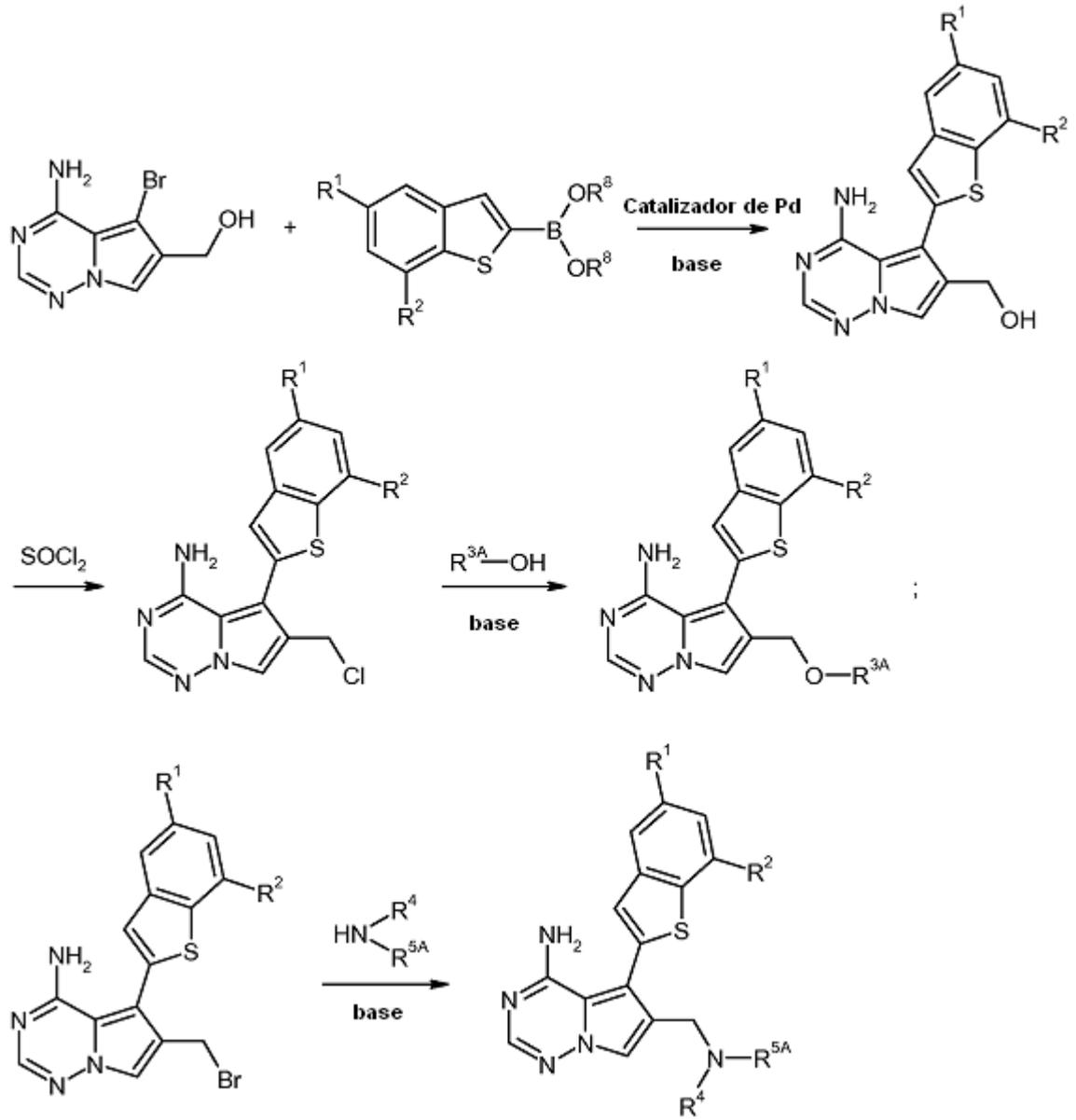
5 Algunos disolventes inertes para las etapas (I-D) + (V) → (I-E) e (I-D) + (VIII) → (I-F) del procedimiento son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, *tert*-butil metil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible usar mezclas de estos disolventes. Se da preferencia al uso de diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos. Las reacciones por lo general se realizan a una temperatura que varía de 0 °C a +60 °C, preferentemente de +10 °C a +40 °C.

10 En casos en los que un resto de amina primaria o secundaria forma parte del grupo G en los compuestos diana compuestos de fórmula (I), en ocasiones puede ser apropiado, en la preparación de reacciones que se han descrito anteriormente, usar derivados protegidos de esta amina como componente de reacción en lugar de la amina libre. Para esta finalidad, se pueden usar algunos grupos de protección de amino temporal convencionales, tales como grupos acilo (por ejemplo, acetilo o trifluoroacetilo) o grupos protectores de tipo carbamato (por ejemplo, un grupo Boc, Cbz o Fmoc). Un grupo Boc (*tert*-butoxicarbonilo) se usa preferentemente. De forma análoga, una función hidroxilo que forma parte del grupo G se puede bloquear temporalmente en compuestos precursores y compuestos intermedios del procedimiento, por ejemplo como un tetrahidropiranilo (THP) éter o como un derivado de silil éter, tal como un trimetilsilil o *tert*-butildimetilsilil éter.

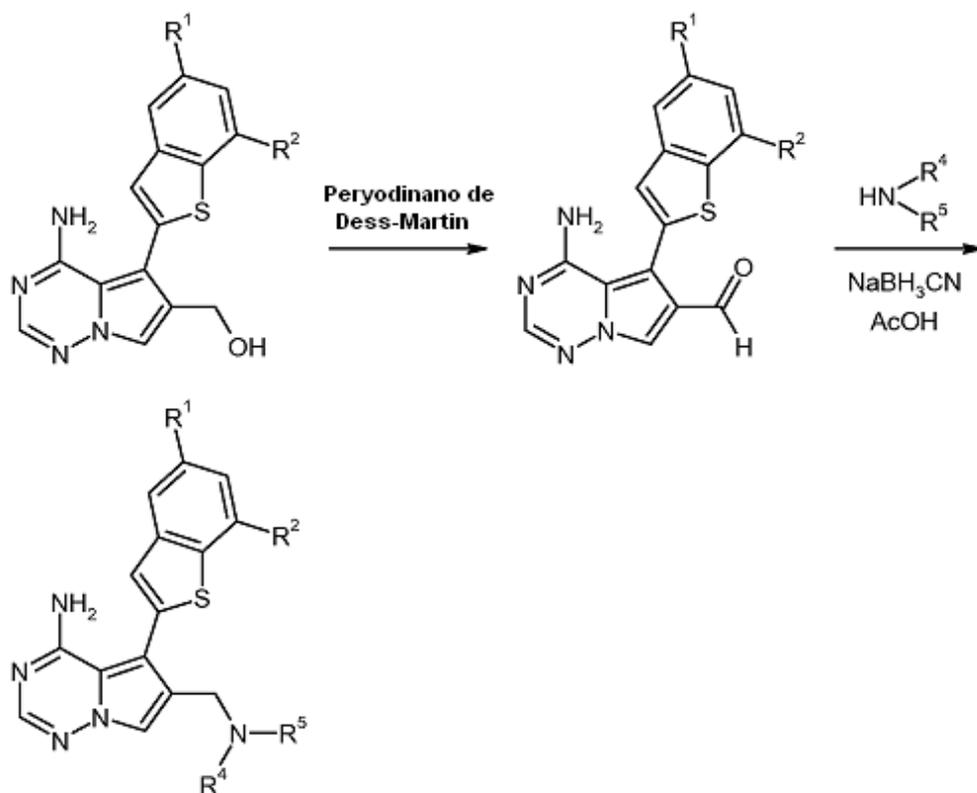
15 Estos grupos protectores a continuación se pueden escindir de forma simultánea durante el tratamiento acuoso y procedimientos de purificación, o se retiran en una etapa de reacción separada, posterior usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. La preparación de tales compuestos intermedios protegidos de las correspondientes aminas o alcoholes libres se consigue fácilmente del mismo modo siguiendo procedimientos generales que se describen en la bibliografía [véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999].

20 Ciertos tipos de derivados de amina protegida (es decir, acilada) ejercen una actividad significativa de inhibición de FGFR por sí mismos. Por consiguiente, tales compuestos también se incluyen en la fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

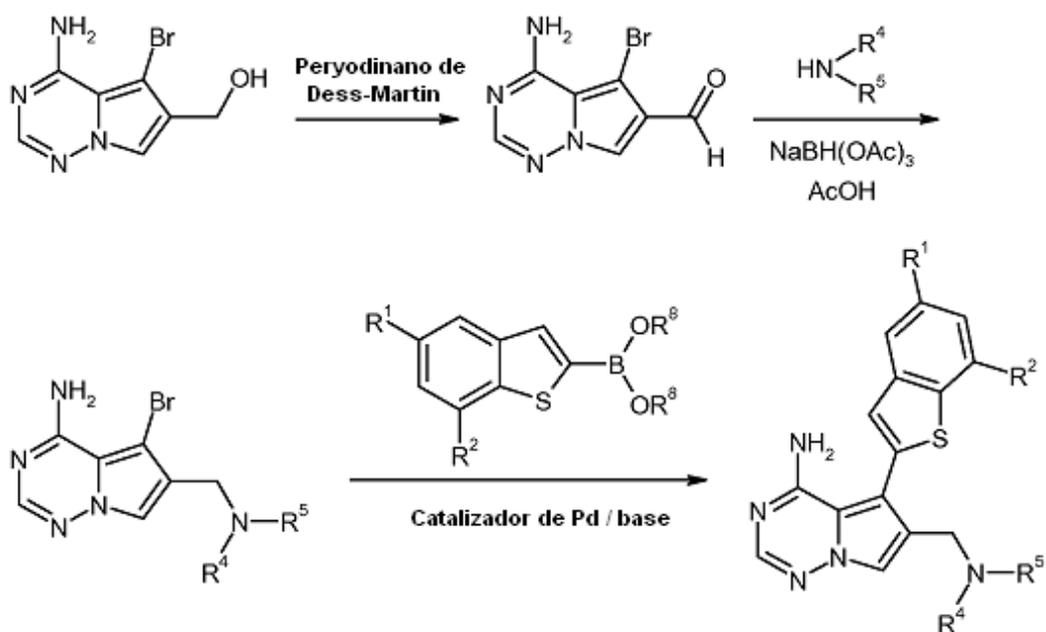
30 La preparación de los compuestos de la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes esquemas de síntesis:

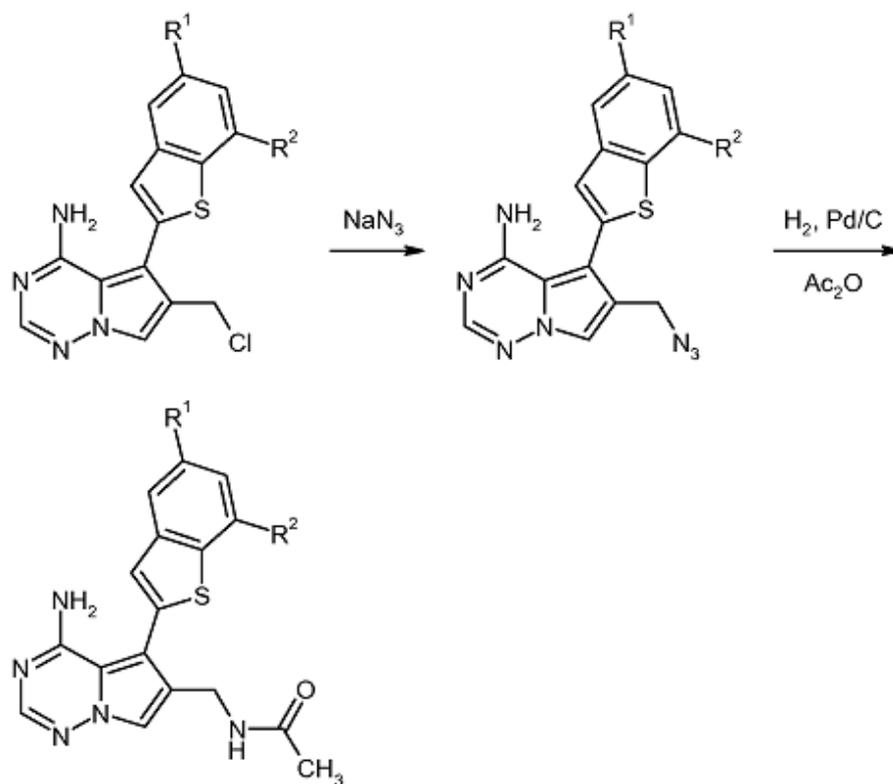
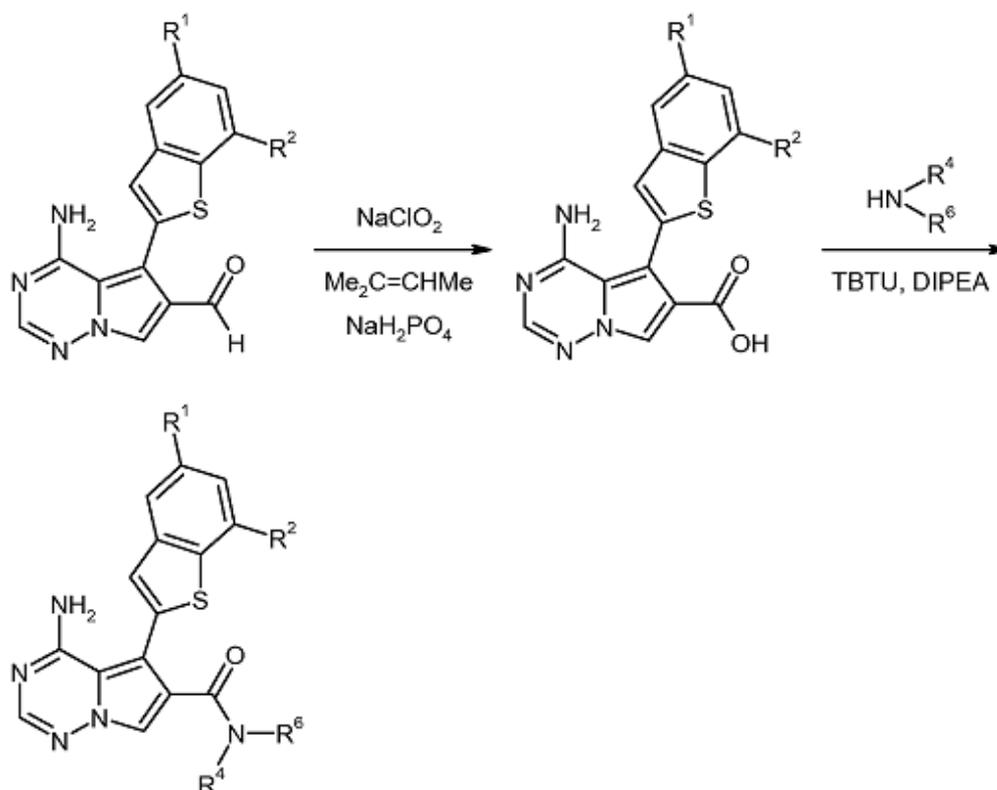
Esquema 1

Esquema 2



Esquema 3

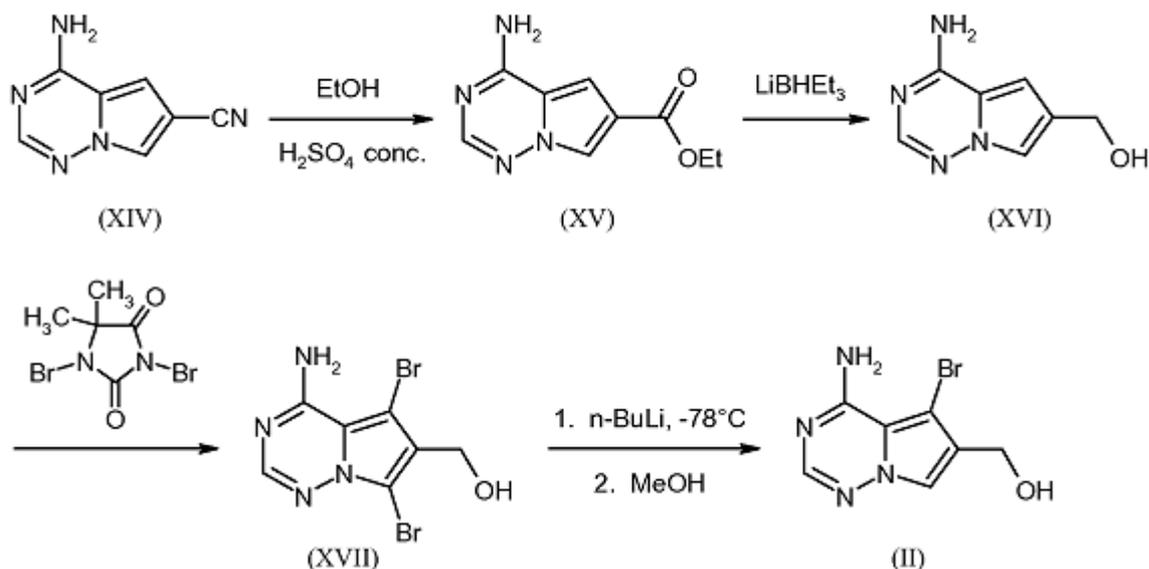


Esquema 4**Esquema 5**

El compuesto de partida 4-amino-5-bromo-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina de fórmula (II) está disponible

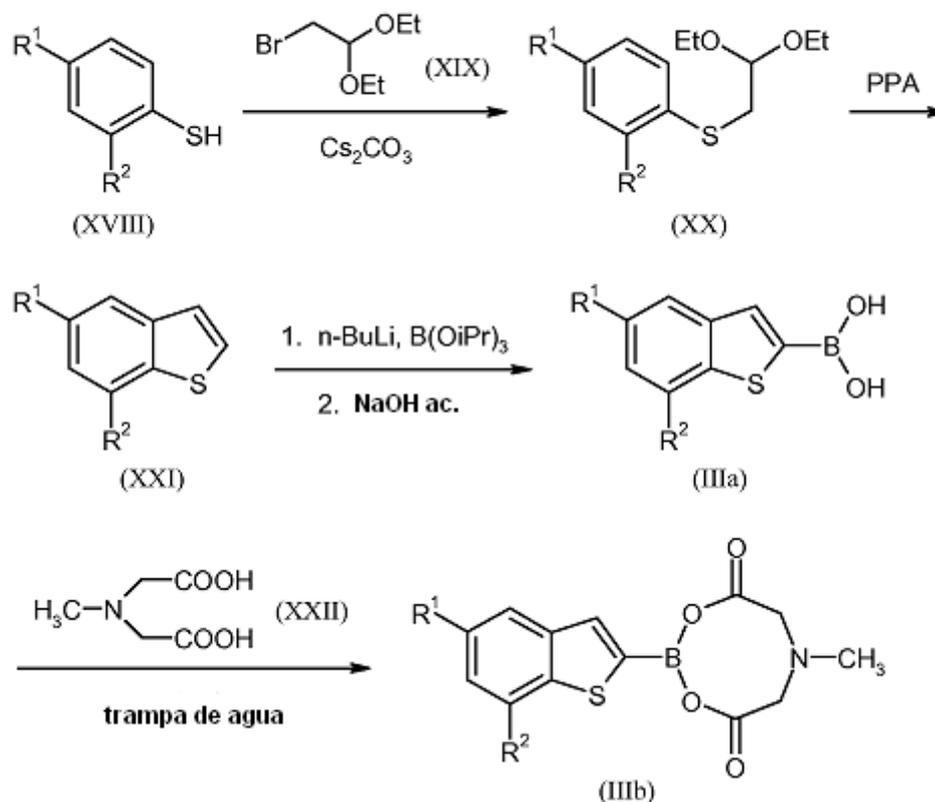
5 fácilmente a partir de la 4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina (XIV) mediante alcoholisis mediada con ácido con respecto al éster (XV), posterior reducción al derivado de 6-(hidroximetilo) (XVI) usando trietilborohidruro de litio, dibromación con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y, por último, desbromación selectiva en la posición 7 mediante intercambio de halógeno-metal con *n*-butillitio seguido de inactivación con metanol (véase el Esquema 6 que sigue a continuación). La preparación de la 4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina (XIV) se ha descrito anteriormente [véase la Sol. de Pat. Int. WO 2007/ 064883-A2 (Compuesto Intermedio AX / Etapa 3)].

Esquema 6



10 Los boronatos de benzotiofen-2-ilo de fórmula (III) se pueden preparar de forma conveniente partiendo de los derivados de tiofenol sustituido de fórmula (XVIII) (véase el Esquema 7 que sigue a continuación). La alquilación con bromoacetal (XIX) y la posterior ciclación mediada con ácido polifosfórico proporciona los compuestos intermedios de benzotiofeno de fórmula (XXI) que a continuación se metalan en la posición 2 y se hace reaccionar con un borato de trialquilo. El tratamiento alcalino proporciona los ácidos (benzotiofen-2-il)borónicos libres de fórmula (IIIa) que se pueden transformar, si se desea, en boronatos cítricos, por ejemplo los denominados boronatos de MIDA de fórmula (IIIb), con procedimientos convencionales conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, D. M. Knapp y col., J. Am. Chem. Soc. 131 (20), 6961-6963 (2009)].

15

Esquema 7

[cf. P. A. Plé y L. J. Marnett, J. Heterocyclic Chem. 25 (4), 1271-1272 (1988); A. Venturelli y col., J. Med. Chem. 50 (23), 5644-5654 (2007)].

5 Los compuestos de fórmulas (V), (VII), (VII-A), (VIII), (XVIII), (XIX) y (XXII) están disponibles en el mercado, se conocen a partir de la bibliografía, o se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles fácilmente mediante adaptación de procedimientos convencionales descritos en la bibliografía. Algunos procedimientos detallados y referencias de bibliografía para la preparación de materiales de partida también se pueden encontrar en la Parte Experimental en la sección sobre la preparación de materiales de partida y compuestos intermedios.

10 Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y tratamiento de trastornos en seres humanos y otros mamíferos.

15 Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la actividad o expresión de las tirosina quinasas receptoras, en particular de las FGFR quinasas, y de forma más notable de las FGFR-1 y FGFR-3 quinasas. Por consiguiente, en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos que se refieren o que están mediados por la actividad de FGFR quinasas en un paciente con necesidad de un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos que se refieren a la actividad de FGFR quinasas son trastornos proliferativos, en particular cáncer y enfermedades tumorales.

20 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "que trata" incluye inhibición, retardo, alivio, mitigación, parada, reducción, o causar la regresión de una enfermedad, trastorno, aflicción o patología, el desarrollo y/o evolución de los mismos, y/o los síntomas de los mismos. El término "prevención" o "que previene" incluye reducción del riesgo de tener, contraer, o experimentar una enfermedad, trastorno, afección o patología, el desarrollo y/o evolución de los mismos, y/o los síntomas de los mismos. El término prevención incluye profilaxis. El tratamiento o la prevención de un trastorno, enfermedad, afección o patología pueden ser parciales o completos.

25 La expresión "trastorno proliferativo" incluye trastornos que implican la proliferación no deseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, que incluye un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

A través del presente documento, solamente por cuestiones de simplicidad, al uso del vocabulario en singular se le da preferencia sobre el vocabulario en plural, pero por lo general significa que incluye el vocabulario en plural si no se indica de otro modo. Por ejemplo, la expresión "Un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I)" significa que incluye el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad así como la administración de más de un compuesto de fórmula (I).

Algunos trastornos proliferativos que se pueden tratar y/o prevenir con los compuestos de la presente invención incluyen en particular, pero no se limitan a, el grupo cáncer y enfermedades tumorales. Se deben entender que estos significan, en particular, las siguientes enfermedades, pero sin quedar limitados a los mismos: carcinomas de mama y tumores de mama (formas ductal y lobular, también *in situ*), tumores del tracto respiratorio (carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, carcinoma parvicelular y noparvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), tumores cerebrales (por ejemplo, del tallo cerebral y del hipotálamo, astrocitoma, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, y tumores neuroectodérmicos y pineales), tumores de los órganos digestivos (esófago, estómago, vesícula biliar, intestino delgado, intestino grueso, recto, ano), tumores hepáticos (entre otros carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular y carcinoma mixto hepatocelular y colangiocelular), tumores de la región de la cabeza y cuello (laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y cavidad oral), tumores de piel (carcinoma epitelial escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanomatoso), tumores de tejido blando (entre otros sarcomas de tejido blando, osteosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, linfosarcomas y rhabdomyosarcomas), tumores de los ojos (entre otros melanoma intraocular, melanoma uveal y retinoblastoma), tumores de las glándulas endocrinas y exocrinas (por ejemplo, glándulas tiroideas y paratiroides, páncreas y glándulas salivales), tumores del tracto urinario (tumores de la vejiga, pene, riñón, pelvis renal y uréter), tumores de los órganos reproductores (carcinomas del endometrio, cuello uterino, ovario, vagina, vulva y útero en mujeres, y carcinomas de la próstata y testículos en hombres), así como metástasis distantes de los mismos. Estos trastornos también incluyen enfermedades proliferativas de la sangre en forma sólida y como células sanguíneas en circulación, tales como linfomas, leucemias y enfermedades mieloproliferativas, por ejemplo leucemia mieloide aguda, linfoblástica aguda, linfocítica crónica, mielogénica crónica y de células pilosas, y linfomas relacionados con SIDA, linfomas de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfomas de linfocitos T cutáneos, linfomas de Burkitt, y linfomas en el sistema nervioso central.

Debido a su perfil de actividad y selectividad, se cree que los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de cánceres de mama (mamarios), pulmón, estómago (gástricos), vejiga y ovario y enfermedades tumorales. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser especialmente adecuados para la prevención o supresión de metástasis tumoral en general.

Otros trastornos proliferativos que se pueden tratar y/o prevenir con los compuestos y procedimientos de la presente invención incluyen psoriasis, hiperplasias queloides y otras que afectan a la piel, trastornos bullosos asociados con formación de vesículas subepidérmicas que incluyen pénfigo bulloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme, trastornos fibróticos tales como fibrosis pulmonar, aterosclerosis, reestenosis y cirrosis hepática, enfermedades renales que incluyen trastornos proliferativos de células mesangiales, glomerulopatías, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna y enfermedad renal quística, hiperplasia de próstata benigna (BPH), trastornos proliferativos angiogénicos o de vasos sanguíneos, y síndromes de microangiopatía trombótica.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades oftalmológicas tales como, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), degeneración macular seca, oclusión de la vena retiniana isquémica, edema macular diabético, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, y otras retinopatías.

Otras afecciones que se pueden tratar y/o prevenir con la administración de un compuesto de la presente invención incluyen enfermedades ginecológicas tales como endometriosis, mioma y quistes de ovario, trastornos metabólicos relacionados con la adipogénesis, metabolismo biliar, metabolismo de fosfato, metabolismo del calcio y/o mineralización ósea, trastornos esqueléticos tales como, por ejemplo, enanismo, acondrodisplasia y síndrome de Pfeiffer, enfermedades de cartílago tales como osteoartritis y poliartritis, artritis reumatoide, calvicies, y rechazo al trasplante.

Las enfermedades mencionadas anteriormente se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología comparable en otros mamíferos, y se pueden tratar en los mismos con los compuestos y procedimientos de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento

para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales siempre y cuando esta combinación no conduzca a efectos secundarios indeseables y/o inaceptables. Una terapia de combinación de este tipo incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración de un compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente en conjunto en una composición de dosificación oral individual (fija) tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separada.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separada, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar básicamente al mismo tiempo (es decir, de forma simultánea) o en momentos escalonados por separado (es decir, de forma secuencial).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o separada con otros agentes anticáncer tales como agentes de alquilación, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de tubulina, inhibidores de quinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC), agentes inmunológicos, modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos, y otras sustancias antiproliferativas, citostáticas y/o citotóxicas. En este sentido, en la siguiente lista es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

Abarelix, abiraterona, aclarubicina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, alfaradina, altretamina, aminoglutetimida, amonafida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, andromustina, arglabina, asparaginasa, axitinib, 5-azacitidina, basiliximab, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, bosutinib, alaninato de brivanib, busrelina, busulfán, cabazitaxel, CAL-101, folinato cálcico, levofolínato cálcico, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, cediranib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, combretastatina, crisantaspa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, darinaparsina, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, dovitinib, doxilfluridina, doxorubicina, dutasterida, eculizumab, edrecolomab, eflornitina, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epimbicina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptolona, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exatecán, exemestano, exisulind, fadrozol, fenretinida, filgrastim, finasterida, flavopiridol, fludarabina, 5-fluorouracilo, flouximasterona, flutamida, foretinib, formestano, fotemustina, fulvestrant, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, gimatacán, gimeracilo, glufosfamida, glutoxim, goserelina, histrelina, hidroxiurea, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, intedanib, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma, interleuquina-2, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lasofoxifeno, lenalidomida, lenograstim, lentinano, lenvatinib, lestaurtinib, letrozol, leuprorelina, levamisol, linafanib, linsitinib, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, lurtotecán, mafosfamida, mapatumumab, masitinib, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalano, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, mifepriestona, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, molgramostim, motesanib, nandrolona, nedaplatino, nelarabina, neratinib, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nolatrexed, ofatumumab, oprelvequina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, peg-epoetina beta, pegfilgastim, peg-interferón alfa-2b, pelitrexol, pemetrexed, pentumomab, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, perfosina, pertuzumab, picibanilo, pirambicina, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de poliestradiol, ponatinib, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, procodazol, PX-866, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranibizumab, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, rubitecán, saracatinib, sargramostim, satraplatino, selumetinib, sipuleucel-T, sirolimus, sizofirán, sobuzoxano, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tandutinib, tasonermina, teceleuquina, tegafur, telatinib, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testolactona, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tipifarnib, tivozanib, toceranib, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, triapinea, trilostano, trimetrexato, triptorelina, trofosfamida, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, varlitinib, vatalanib, vemurafenib, vidarabina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, volociximab, vorinostat, zinostatina, ácido zoledrónico, y zorrubicina.

Por lo general, los siguientes objetivos se pueden buscar con la combinación de compuestos de la presente invención con otros agentes anticáncer:

- aumento de la actividad en la ralentización del crecimiento de un tumor, en la reducción de su tamaño o incluso de su eliminación completa en comparación con el tratamiento con un solo compuesto activo;

- posibilidad de uso de los agentes quimioterapéuticos usados en una dosificación menor que en la monoterapia;
- posibilidad de una terapia más tolerable con pocos efectos secundarios en comparación con la administración individual;
- posibilidad de tratamiento de un espectro más amplio de cáncer y enfermedades tumorales;
- 5 • logro de una tasa de respuesta a la terapia más elevada;
- tiempo de supervivencia del paciente mayor en comparación con la terapia convencional.

10 Por lo tanto, en una realización adicional, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente.

En el tratamiento para el cáncer, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en conjunto con terapia de radiación y/o intervención quirúrgica.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar, como tal o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrones analíticos de referencia, similares, que se conocen bien en la técnica.

15 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos, a seres humanos y otros mamíferos, se pueden proporcionar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 % a un 99,5 % (más preferentemente, de un 0,5 % a un 90 %) de principio activo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, de forma convencional en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos, inertes, y al uso de las mismas para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o de forma local. Para esta finalidad, se pueden administrar una manera adecuada tal como, por ejemplo, por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, lingual, sublingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o tópica, o como un implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de aplicación, los compuestos de la invención se pueden administrar en formas de aplicación adecuadas.

30 Las formas adecuadas para administración oral son formas de aplicación que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y administran los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o de una forma modificada, y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina, amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin revestir o revestidos, que tienen por ejemplo revestimientos entéricos o revestimientos que son insolubles o que se disuelven con un retraso y control de la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca, o películas/obleas, 35 películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La aplicación parenteral se puede realizar evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardial, por vía intraespinal o por vía intralumbar) o con inclusión de una solución (por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Algunas formas de aplicación parenteral útiles incluyen preparaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

45 Algunas formas adecuadas para las vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas que casi indagatorias (por ejemplo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos o cápsulas a administrar por vía lingual, por vía sublingual o por vía bucal (por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar), supositorios, preparaciones para oídos y ojos (por ejemplo, gotas, pomadas), cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), implantes y endoprótesis vasculares.

50 En una realización preferente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente se proporciona en una forma adecuada para administración oral. En otra realización preferente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente se proporciona en una forma adecuada para administración intravenosa.

55 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de aplicación mencionadas de una manera conocida *per se* por mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, inertes. Estos excipientes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), agentes emulgentes (por ejemplo, dodecil sulfato sódico), tensioactivos (por ejemplo, oleato de polioxisorbitán), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales

(por ejemplo, albúmina), agente estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro), y agentes para enmascarar el sabor y/u olor.

5 Una dosis preferente del compuesto de la presente invención es la máxima que un paciente puede tolerar y para no desarrollar efectos secundarios graves. De forma ilustrativa, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía parenteral a una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. En la administración oral, un intervalo de dosificación a modo de ejemplo es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg, y más preferentemente de aproximadamente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. También se pretende que algunos intervalos intermedios con respecto a los valores mencionados anteriormente formen parte de la invención.

15 Sin embargo, los niveles de dosificación reales y el transcurso del tiempo de administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar con el fin de obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición y modo de administración, sin que sea tóxico para el paciente. Por lo tanto, puede ser necesario, cuando sea apropiado, desviarse de las cantidades indicadas, en particular como una función de la edad, género, peso corporal, dieta y estado de salud general del paciente, las características de biodisponibilidad y farmacodinámica del compuesto en particular y su modo y vía de administración, el tiempo o intervalo con respecto al que se produce la administración, el régimen de dosificación seleccionado, la respuesta del paciente individual con respecto al principio activo, la enfermedad específica implicada, el grado o la implicación o gravedad de la enfermedad, el tipo de cargamento simultáneo (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otros agentes terapéuticos coadministrados), y otras circunstancias relevantes.

25 Por lo tanto, en algunos casos puede ser satisfactorio conseguirlo con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos, el límite superior indicado se debe superar. El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones más pequeñas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de ese momento, la dosificación se puede aumentar con incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en partes individuales extendidas durante el día.

Las siguientes realizaciones a modo de ejemplo ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

30 Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique de otro modo, en peso; las partes son en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución y concentraciones informadas para soluciones de líquido/líquido son cada una en basándose en el volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y Acrónimos:

35	Ac	acetilo
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	AcOH	ácido acético
	ac.	acuosa (solución)
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
40	a.	ancho (señal de RMN ¹ H)
	cat.	catalítico
	conc.	concentrado
	d	duplete (señal de RMN ¹ H)
	DCI	ionización química directa (MS)
45	DCM	diclorometano
	periyodinano de Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
50	EI	ionización por impacto electrónico (MS)
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electronebulización (MS)
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
55	EtOH	etanol
	GC-MS	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases
	H	hora(s)
	Hal	halógeno
	RMN ¹ H	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón

	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	iPr	isopropilo
	LC-MS	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	Me	metilo
5	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MS	espectroscopía de masas
	m/z	proporción de masa con respecto a carga (MS)
	n-Bu	n-butilo
10	de t.	de la teoría (rendimiento químico)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Ph	fenilo
	PPA	ácido polifosfórico
	c	cuadruplete (señal de RMN ¹ H)
15	cuant.	cuantitativo (rendimiento)
	rac	racémico
	F _r	factor de retención de TLC
	RP	fase inversa (HPLC)
	ta	temperatura ambiente
20	t _r	tiempo de retención (HPLC)
	s	singlete (señal de RMN ¹ H)
	sat.	saturada (solución)
	t	triplete (señal de RMN ¹ H)
25	TBTU	tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxi)(di:metilamino)metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
	tBu	terc-butilo
	terc	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
30	TLC	cromatografía en capa fina

Procedimientos de LC-MS y GC-MS:

Procedimiento 1 (LC-MS):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico ac. al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico ac. al 50 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 % → 0,1 min de A al 90 % → 1,5 min de A al 10 % → 2,2 min de A al 10 %; temperatura: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección de UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (LC-MS):

Instrumento: Sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 % → 1,2 min de A al 5 % → 2,0 min de A al 5 %; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección de UV: 210-400 nm.

Procedimiento 3 (LC-MS):

Instrumento: Micromass Quattro Micro con HPLC Agilent 1100 Series; columna: YMC-Triart C18 3 μ, 50 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min de A al 100 % → 2,75 min de A al 5 % → 4,5 min de A al 5 %; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección de UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (LC-MS):

Instrumento: Sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ, 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml 99 % ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min de A al 90 % → 1,2 min de A al 5 % → 2,0 min de A al 5 %; horno: 50 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección de UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5 (LC-MS):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico ac. al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico ac. al 50 %; gradiente: 0,0 min de A al 97 % → 0,5 min de A al 97 % → 3,2 min de A al 5 % → 4,0 min de A al 5 %; temperatura: 50 °C; caudal: 0,3 ml/min; detección de UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (GC-MS):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 $^{\circ}\text{C}$; entrada: 250 $^{\circ}\text{C}$; gradiente: 70 $^{\circ}\text{C}$, 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \rightarrow 310 $^{\circ}\text{C}$ (mantener durante 3 min).

Procedimiento 7 (LC-MS):

- 5 Instrumento de MS: Waters SQD; Instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μm ; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,025 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,025 %; gradiente: 0,0 min de A al 98 % \rightarrow 0,9 min de A al 25 % \rightarrow 1,0 min de A al 5 % \rightarrow 1,4 min de A al 5 % \rightarrow 1,41 min de A al 98 % \rightarrow 1,5 min de A al 98 %; horno: 40 $^{\circ}\text{C}$; caudal: 0,60 ml/min; detección de UV: DAD, 210 nm.

Procedimientos generales de purificación (véase la Tabla I y II a continuación):

- 10 Procedimiento de purificación 1 (PM1):

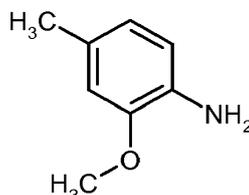
Instrumento de MS: Waters; Instrumento de HPLC: Waters; columna: Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5 μm ; eluyente A: agua + trietilamina al 0,05 %, eluyente B: acetonitrilo o metanol + trietilamina al 0,05 %; elución en gradiente; caudal: 40 ml/min; detección de UV: DAD, 210-400 nm.

Procedimiento de purificación 2 (PM2):

- 15 Instrumento de MS: Waters; Instrumento de HPLC: Waters; columna: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 mm x 21,2 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, eluyente B: acetonitrilo o metanol + ácido fórmico al 0,05 %; elución en gradiente; caudal: 40 ml/min; detección de UV: DAD, 210-400 nm.

Materiales de Partida y Compuestos Intermedios:**Compuesto Intermedio 1A**

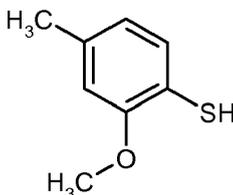
- 20 **2-Metoxi-4-metilanilina**



Una mezcla de 5-metil-2-nitroanisol (265 g, 1,58 mol) y Pd al 10 %/C (39,75 g) en THF (1.32 l) se agitó durante una noche a ta en 1 atm de hidrógeno. La filtración sobre tierra de diatomeas y evaporación proporcionó 216,1 g del producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 25 LC-MS (método 3): $R_t = 2,39$ min; MS (ESIpos): $m/z = 138$ (M+H)⁺

¹H-NRM (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,45-6,63$ (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 2A**2-Metoxi-4-metilbencenotiol**

- 30 Procedimiento 1:

Una solución de nitrito sódico (7 g, 101,4 mmol) en agua (25 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0 $^{\circ}\text{C}$ -5 $^{\circ}\text{C}$) del Compuesto Intermedio 1A (13,7 g, 100 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) y agua (85 ml). Después de agitar a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 10 min, se añadió acetato sódico (15 g, 182,8 mmol). La mezcla resultante se añadió gota a gota a una solución caliente (70 $^{\circ}\text{C}$ -80 $^{\circ}\text{C}$) de O-etil ditiocarbonato potásico (30 g, 187,1 mmol) en agua (140 ml), se agitó entre 70 $^{\circ}\text{C}$ y 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se recogió en una solución 1,3 M de hidróxido potásico en etanol (300 ml). Se añadió glucosa (8 g), y la

- 35

mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, el disolvente de etanol se evaporó, y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido sulfúrico acuoso 6 N. Se añadió cinc en polvo (15 g) cuidadosamente, y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando 14,3 g del producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento 2:

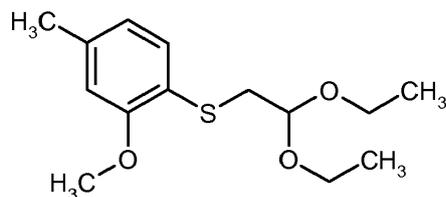
A 2,9 l de THF se añadió una solución caliente de 355 ml (6,67 mol) de ácido sulfúrico concentrado en 1,1 l de agua. A 50 °C, se añadieron 293 g (1,33 mol) de cloruro de 2-metoxi-4-metilbencenosulfonilo con agitación. A continuación, se añadieron 521 g (7,97 mol) de polvo de cinc cuidadosamente en porciones (formación de espuma), y la reacción ligeramente exotérmica se enfrió en un baño de agua para mantener una temperatura de 50°C-55 °C. La mezcla se agitó posteriormente a 55 °C durante 3 h. La evolución de la reacción se controló por TLC (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo a 95:5). La mezcla de reacción se vertió en 13,6 l de agua, se añadieron 6,8 l de diclorometano, y la mezcla se agitó durante 5 min. Después de decantación del cinc restante y separación de fases, la fase acuosa se extrajo una vez más con 6,8 l de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 10 %, se secaron y se evaporaron a 40 °C a presión reducida proporcionando 237 g de producto en bruto. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una muestra analítica se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (97:3) como eluyente.

LC-MS (método 1): $R_t = 1,21$ min; MS (ESI⁻): $m/z = 153$ (M-H)⁻

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,17$ (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,63 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 3A

1-[(2,2-Dietoxietil)sulfanil]-2-metoxi-4-metilbenceno



237 g de material en bruto del Compuesto Intermedio 2A, 287 g (1,46 mol) de bromoacetaldehído-dietilacetil y 862 g (2,65 mol) de carbonato de cesio se suspendieron en 2 l de DMF. La temperatura de reacción aumento inicialmente a 40 °C, a continuación la agitación continuó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre 10 l de agua y 27 l de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con otra porción de 2,7 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 10 %, se secaron y se evaporaron. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (95:5) como eluyente.

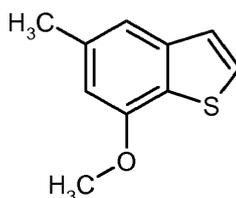
Rendimiento: 236 g de un aceite (66 % de t.)

GC-MS (método 6): $R_t = 6,03$ min; MS (EI⁺): $m/z = 270$ (M)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,16$ (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,39-3,51 (m, 2H), 2,96 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,09 (t, 6H) ppm.

Compuesto Intermedio 4A

7-Metoxi-5-metil-1-benzotiofeno



A una mezcla calentada a reflujo de 13 g de ácido polifosfórico y 150 ml de clorobenceno se añadió gota a gota una solución de 5,2 g (19,2 mmol) del Compuesto Intermedio 3A, y el reflujo continuo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la fase orgánica se decantó, y el residuo y el matraz se aclararon dos veces con DCM. Las

fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo (3,76 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con isohexano/acetato de etilo al 0-10 % como eluyente.

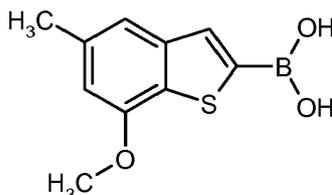
Rendimiento: 1,69 g de un aceite (49 % de t.)

GC-MS (método 6): $R_t = 5,20$ min; MS (EIpos): $m/z = 178$ (M)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,68$ (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,43 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 5A

Ácido (7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)borónico



10 En una atmósfera de argón, se disolvieron 26,7 g (150 mmol) del Compuesto Intermedio 4A en 270 ml de THF y se enfrió a -70 °C. Entre -70 °C y -65 °C, se añadieron 66 ml (165 mmol) de una solución 2,5 N de *n*-butillitio en hexano gota a gota en 20 min, dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se añadieron 41,5 ml (180 mmol) de borato de triisopropilo se añadieron a esta temperatura en
15 10 min (dando como resultado una suspensión espesa). La agitación continuó durante 1 h a -70 °C, antes de dejar calentar la mezcla de reacción hasta una ta durante una noche. A continuación, se añadieron 400 ml de solución ac. saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo una vez más con THF. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. Al residuo obtenido de este modo se le añadieron 200 ml de agua y 86 ml de solución ac. de hidróxido sódico 2 N. La solución se lavó dos veces con DCM, a continuación se acidificó con 35 ml de ácido sulfúrico 3 M, y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración mediante succión y se secó durante una noche a 45 °C al vacío.

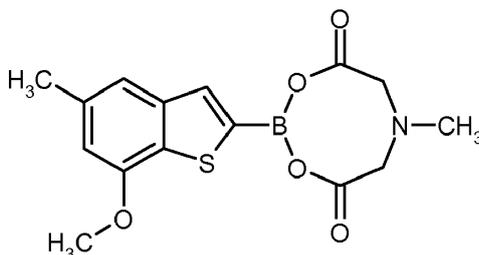
Rendimiento: 28,25 g de un sólido incoloro (94 % puro por LC-MS, 80 % de t.)

LC-MS (método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 223$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,17$ (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,63 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 6A

2-(7-Metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona



30 Se disolvieron 6,3 g (28,4 mmol) del Compuesto Intermedio 5A y 4,2 g (28,4 mmol) de ácido 2,2'-(metilimino)diacético en una mezcla de 45 ml de DMSO y 400 ml de tolueno y se calentó a reflujo durante 16 h usando un purgador Dean-Stark. Después de la evaporación, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. Precipitó un sólido de color blanco que se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar una primera cosecha (5,52 g) del compuesto del título. Una segunda cosecha (3,32 g) se obtuvo después de la evaporación del agua madre y cromatografía ultrarrápida sobre una capa de gel de sílice
35 usando ciclohexano/acetato de etilo al 0-100 % como eluyente.

Rendimiento: 8,84 g (pureza global de un 92,5 % por LC-MS, 87 % de t.)

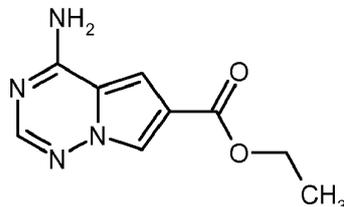
LC-MS (método 2): $R_t = 0,93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 334$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,42$ (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,92 (s, 3H),

2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 7A

4-Aminopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carboxilato de etilo



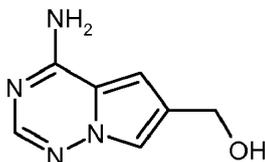
- 5 Una solución de 4-aminopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carbonitrilo (3,9 g, 24,5 mmol; preparación descrita en la en Sol. de Pat. Int. WO 2007/064883) en etanol (124,8 ml) se agitó con ácido sulfúrico concentrado (62,4 ml) a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en 800 g de hielo y se llevó a pH 6-7 con solución ac. concentrada de hidróxido sódico. Se añadieron acetato de etilo (500 ml) y diclorometano (500 ml) a la suspensión, y la mezcla resultante se filtró sobre tierra de diatomeas. La fase orgánica se separó de la fase acuosa. El sólido se disolvió en agua caliente (1 l), y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se trituró con una mezcla de isopropanol/éter dietílico, y el sólido se retiró por filtración proporcionando 2,5 g (49 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 206$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,11-7,97$ (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (s a, 1H), 4,27 (c, 2H), 1,30 (t, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 8A

(4-Aminopirrolo [2,1-f] [1.2.4]triazin-6-il)metanol



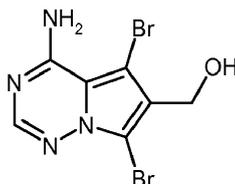
- 20 Una solución enfriada en hielo del Compuesto Intermedio 7A (3,0 g, 14,5 mmol) en THF (30 ml) se trató con una solución 1 M de trietilborohidruro de litio en THF (58 ml) y se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C, se inactivó con metanol, se calentó lentamente a ta y se adsorbió en tierra de diatomeas. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol a 20:1 → 4:1) proporcionó 2,21 g (92,5 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 1,46$ min; MS (ESIpos): $m/z = 164$ (M+H)⁺

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,75$ (s, 1H), 7,64 (s a, 2H), 7,50 (d a, 1H), 6,79 (d a, 1H), 5,01 (t, 1H), 4,50 (d, 2H) ppm.

Compuesto Intermedio 9A

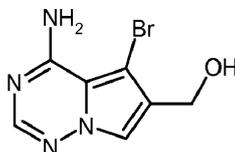
(4-Amino-5,7-dibromopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)metanol



- 30 Una solución del Compuesto Intermedio 8A (5 g, 30,4 mmol) en THF (100 ml) se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (9,58 g, 33,5 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La filtración del precipitado proporcionó 6,6 g (64 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 321/323/325$ (M+H)⁺

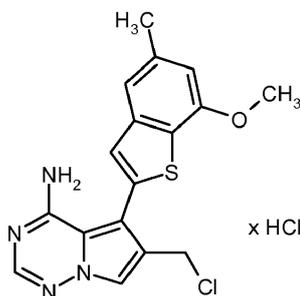
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,23$ (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,43 (s, 2H) ppm.

Compuesto Intermedio 10A**(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)metanol**

5 Una suspensión del Compuesto Intermedio 9A (3,7 g, 11,5 mmol) en THF (800 ml) se calentó en agitación hasta su disolución completa. A continuación, la mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexanos (20 ml, 32,1 mmol) gota a gota. Después de 5 min, se añadió una porción adicional de solución de *n*-butillitio 1,6 M (1,5 ml, 2,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 5 min, a continuación se inactivó con metanol (5 ml) y se calentó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con opción ac. sat. de cloruro de amonio, solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, solución ac. sat. de cloruro sódico y acetato de etilo. Después de separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro sódico. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con solución ac. sat. de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar 2,87 g del producto en bruto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

LC-MS (método 3): $R_t = 1,73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 243/245$ (M+H)⁺

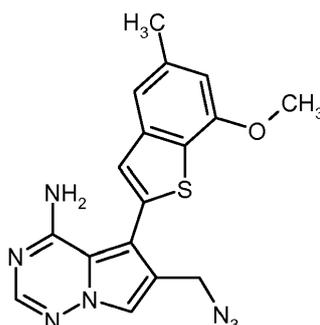
15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,41-7,89$ (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,13-6,48 (s a, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,45 (d, 2H) ppm.

Compuesto Intermedio 11A**Clorhidrato de 6-(clorometil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina**

20 Una suspensión del Ejemplo 32 (300 mg, pureza de un 90 %, 793 μ mol) en diclorometano (9 ml) se trató con cloruro de tionilo (116 μ l, 1.59 mmol) y se agitó a ta durante 40 min. A continuación, los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida proporcionando 382 mg del compuesto del título en bruto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

LC-MS (método 2): $R_t = 1,15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 359/361$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,84-9,09$ (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95-7,21 (s a, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 12A**6-(Azidometil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina**

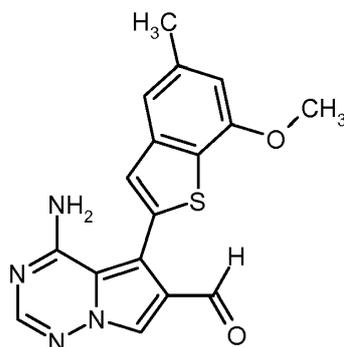
Una suspensión del Ejemplo 32 (300 mg, 773 μ mol) en diclorometano (8.7 ml) se trató con cloruro de tionilo (84 μ l, 1,16 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en DMF (8,7 ml) y se trató con azida sódica (1,00 g, 15,4 mmol) y yoduro sódico (580 mg, 3,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de dilución con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y solución ac. sat. de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/gradiente de acetato de etilo al 25-100 %) proporcionó 232 mg (82 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 1,12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 366$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,97-7,95$ (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

10 **Compuesto Intermedio 13A**

4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carbaldehído



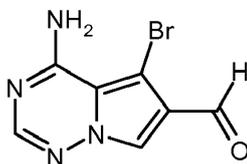
Una solución del Ejemplo 32 (350 mg, 902 μ mol) en diclorometano (19 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona; 497 mg, 1,17 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min y a continuación se inactivó con una mezcla de solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de tiosulfato sódico a 1:1. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo al 0-50 %) proporcionó 205 mg (65 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 5): $R_t = 2,16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 339$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,89$ (s, 1H), 8,42-8,22 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,17-5,85 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 14A

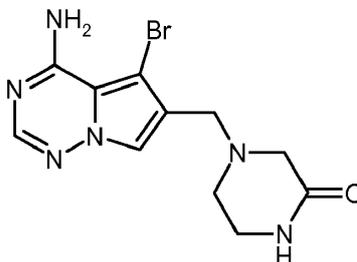
4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carbaldehído



Una solución del Compuesto Intermedio 10A (1 g, 4,11 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona; 2,26 g, 5,34 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min y a continuación se inactivó con una mezcla de solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de tiosulfato sódico a 1:1. La mezcla resultante se agitó a ta durante 45 min. El precipitado se retiró por filtración, y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo al 0-100 %) proporcionó 480 mg (40 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 241/243$ (M+H)⁺

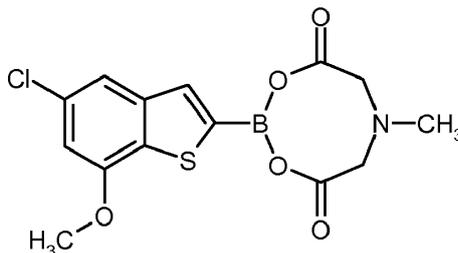
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,93$ (s, 1H), 8,64-8,42 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34-7,03 (s a, 1H) ppm.

Compuesto Intermedio 15A**4-[(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)metil]piperazin-2-ona**

5 Una solución del Compuesto Intermedio 14A (478 mg, 1,98 mmol) en THF (26 ml) se trató con 2-oxopiperazina (992 mg, 9,91 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (2,10 g, 9,91 mmol) y ácido acético (227 μ l, 3,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. A continuación, la mezcla se combinó con la mezcla de reacción a partir de una realización de ensayo con 65 mg se inactivó con metanol y adsorbió en tierra de diatomeas. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol a 100:9) proporcionó 525 mg (70 % de t.) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 3): R_t = 1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 325/327 (M+H)⁺

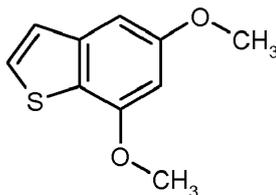
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,85 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,91 (s a, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,71 (t, 2H) ppm.

Compuesto Intermedio 16A**2-(5-Cloro-7-metoxi-1-benzotiofen-2-il)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona**

15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-metoxibencenotiol [J.O. Jilek y col., Collection of Czechoslovak Chemical Communications, Vol. 43, 1978, p. 1747-1759] siguiendo los procedimientos descritos para los Compuestos Intermedios 3A, 4A, 5A y 6A.

20 LC-MS (método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 354 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,58 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H) ppm.

Compuesto Intermedio 17A**5,7-Dimetoxi-1-benzotiofeno**

25 A una solución de 1-benzotiofeno-5,7-diol (1,16 g, 6,98 mmol) en acetona (20 ml) en atmósfera de argón se añadieron carbonato potásico (2,89 g, 20,9 mmol) e yodometano (912 μ l, 14,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se trató con una solución 7 M de amoniaco en metanol (10 ml) durante 30 min y que a continuación se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo a 40:1) proporcionó 0,52 g (32 % de t.)

30

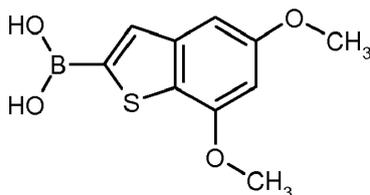
del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 1,02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 195$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,69$ (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm.

5 Compuesto Intermedio 18A

Ácido (5,7-dimetoxi-1-benzotiofen-2-il)borónico

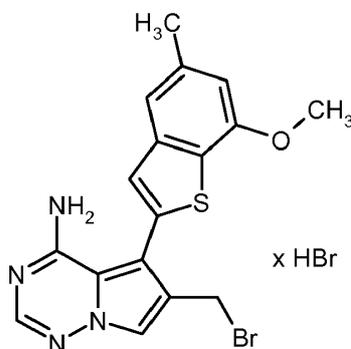


En una atmósfera de argón, una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano (1,84 ml, 2,95 mmol) se añadió gota a gota a una solución del Compuesto Intermedio 17A (520 mg, 2,68 mmol) en THF seco (5 ml) a -70 °C. Después de 1 h a -70 °C, se añadió borato de triisopropilo (742 μ l, 3,21 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h a la vez que se calentaba lentamente hasta ta. Se añadió diclorometano y solución ac. sat. de cloruro de amonio, y el valor del pH se ajustó a 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo primero con diclorometano/metanol a 40:1, la combinación con metanol, por último con metanol/cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano a 10:1) proporcionando 631 mg (pureza de un 71 %, 71 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 239$ (M+H)⁺.

Compuesto Intermedio 19A

Bromhidrato de 6-(bromometil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina



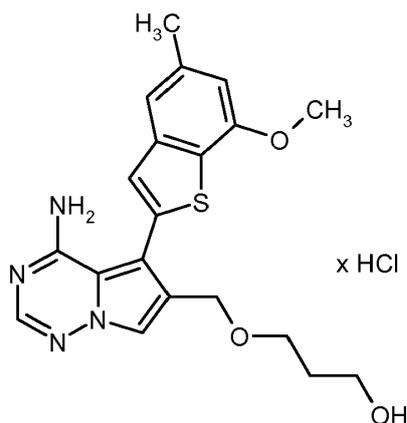
Una solución del Ejemplo 28 (4 g, 10,9 mmol) en diclorometano (80 ml) se trató con una solución al 33 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (5,62 ml, 32,6 mmol) y se agitó a ta durante 22 h. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida proporcionando 5,81 g del compuesto del título en bruto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,68$ -8,94 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79-7,07 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplos de Preparación:

Ejemplo 1

30 Clorhidrato de metoxipropan-1-ol de 3-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-



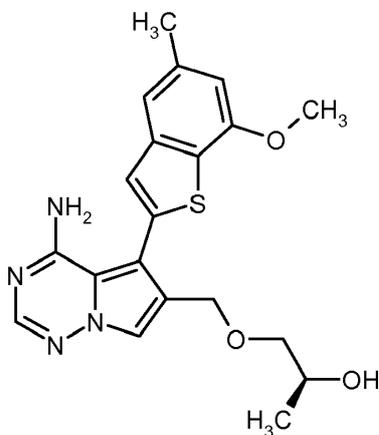
Una solución del Compuesto Intermedio 11A (100 mg, 253 μ mol), propano-1,3-diol (577 mg, 7,59 mmol) y DIPEA (209 μ l, 1,27 mmol) en THF (2 ml) se calentó a 150 $^{\circ}$ C durante 15 min en un reactor de microondas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una mezcla de acetato de etilo y THF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 50-70 %/ TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones del producto combinadas se trataron con ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y por último se evaporaron a sequedad proporcionando 21 mg (17 % de t.) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 4): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 399 ($M+H$)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,58-8,86 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (c, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,63 (quin, 2H) ppm.

Ejemplo 2

(2S)-1-[(4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)-metoxi]propan-2-ol



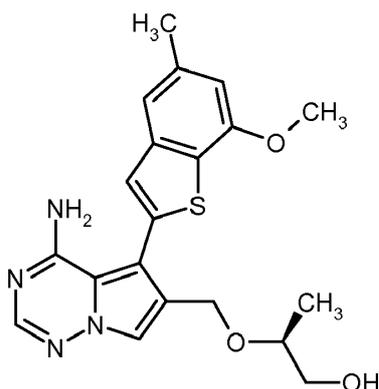
15 Una solución del Compuesto Intermedio 11A (80 mg, 202 μ mol), (2S)-propano-1,2-diol (508 mg, 6,68 mmol) y DIPEA (100 μ l, 607 μ mol) en THF (1,8 ml) se calentó a 150 $^{\circ}$ C durante 15 min en un reactor de microondas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una mezcla de acetato de etilo y THF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Daicel Chiralpak AZ-H, isohexano/etanol a 1:1) proporcionando 13 mg (16 % de t.) del compuesto del título.

20 LC-MS (método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 399 ($M+H$)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60-8,00 (s a, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,57-6,11 (s a, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,99 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 3

(2S)-2-[(4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)-metoxi]propan-1-ol



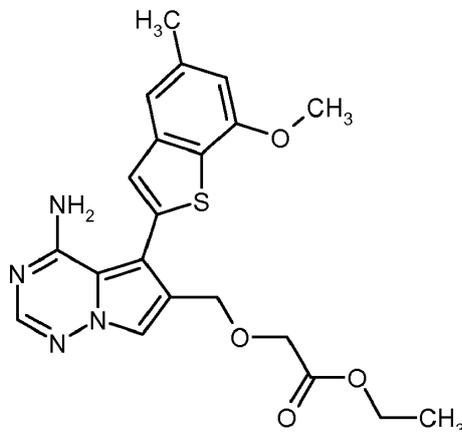
Una solución del Compuesto Intermedio 11A (80 mg, 202 μ mol), (2S)-propano-1,2-diol (508 mg, 6,68 mmol) y DIPEA (100 μ l, 607 μ mol) en THF (1,8 ml) se calentó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una mezcla de acetato de etilo y THF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Daicel Chiralpak AZ-H, isohexano/etanol a 1:1) proporcionando 11 mg (13 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 399$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54-8,11 (s a, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,49-6,21 (s a, 1H), 4,45-4,57 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,99 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 4

{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metoxi} acetato de etilo



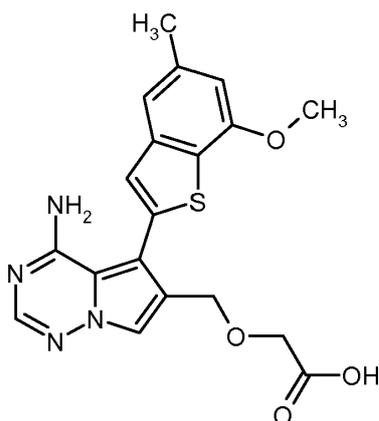
Una mezcla del Compuesto Intermedio 11A (500 mg, 1,27 mmol), glicolato de etilo (11,9 ml, 126 mmol) y DIPEA (1,05 ml, 6,32 mmol) se calentó a 70 °C durante 9 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió sobre una columna de gel de sílice y se diluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida, y el residuo se volvió a purificar mediante RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones del producto se combinaron de nuevo y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 23 mg (4 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 1,06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,93$ (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79-8,13 (s a, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,64-6,02 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,02 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,12 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 5

Ácido {[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metoxi} acético



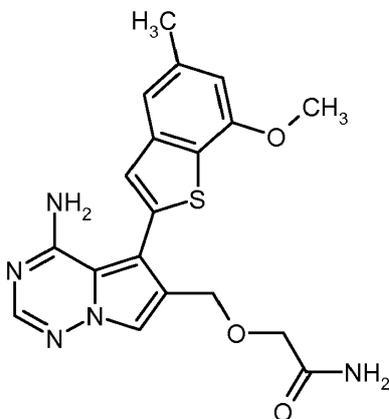
5 El compuesto del Ejemplo 4 (50 mg, pureza de un 75 %, 88 μ mol) se agitó en una mezcla de THF (3 ml) y solución ac. de hidróxido de litio 1 M (3 ml) durante 30 min a ta. A continuación, la mezcla se acidificó con TFA ac. 1 M a pH 2-3 y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. Se añadió acetonitrilo, y la solución se separó mediante RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a sequedad proporcionando 9 mg (26 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 399$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,04-8,44$ (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,03-6,44 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 6

2-[[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metoxi] acetamida



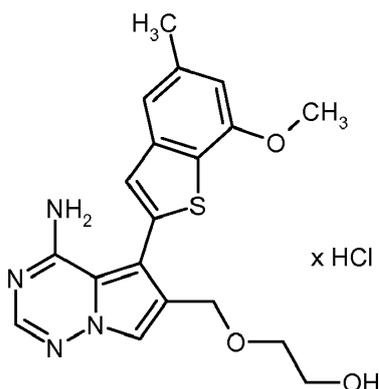
15 El compuesto del Ejemplo 4 (38 mg, 88 μ mol) se disolvió en una solución 7 M de amoníaco en metanol (6 ml) y se calentó a 135 °C durante 60 min en un reactor de microondas. Los compuestos volátiles se retiraron a continuación a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó. El residuo se suspendió en 1,4-dioxano y por último se liofilizó proporcionando 25 mg (72 % de t.) del compuesto del título.

20 LC-MS (método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 398$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,96$ (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71-8,15 (s a, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,58-6,06 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 7

25 **Clorhidrato de 2-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metoxi] etanol**



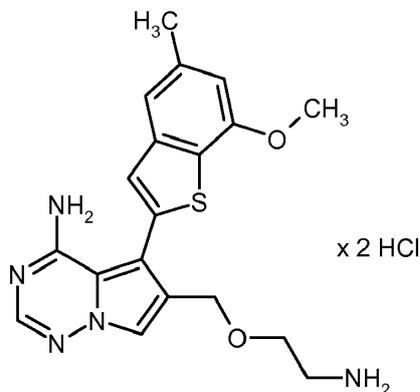
Una solución del Ejemplo 32 (110 mg, 323 μ mol) se trató con cloruro de tionilo (47 μ l, 646 μ mol) con agitación. La mezcla se agitó a ta durante un periodo adicional de 20 min y a continuación se evaporó. El residuo se disolvió en etilenglicol/THF (1:1, 2 ml), se trató con DIPEA (281 μ l, 1,6 mmol) y se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo con amoniaco ac. al 0,1 %) y liofilización a partir de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano proporcionó 81 mg (50 % de t.) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 2): $R_t = 0,88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 385$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,05-8,61$ (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-6,81 (s a, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 8

15 **Diclorhidrato de 6-[(2-aminoetoxi)metil]-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]-triazin-4-amina**



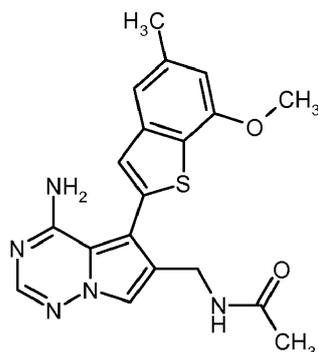
20 Una solución del Ejemplo 32 (50 mg, 146 μ mol) en diclorometano (3 ml) se trató con cloruro de tionilo (21 μ l, 293 μ mol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se evaporó. El residuo se mezcló con (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (2 ml) y DIPEA (213 μ l, 734 μ mol), y la solución se agitó durante 2 h a 80 °C, seguido de 6 h a 100 °C. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se evaporó de nuevo, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 10-95 %/ácido fórmico ac. al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporó, y el residuo se liofilizó a partir de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano proporcionando 33 mg (43 % de t.) del compuesto del título.

25 LC-MS (método 2): $R_t = 0,66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 384$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,00-8,44$ (s a, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,97 (s a, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,96-6,50 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H, solapamiento con pico de agua), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 9

30 **N-[[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil] acetamida**



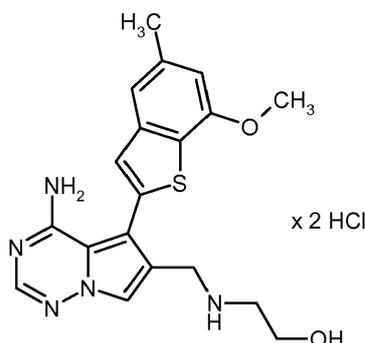
5 Una suspensión del Compuesto Intermedio 12A (80 mg, 218 μmol), Pd al 10 %/C (80 mg) y anhídrido acético (50 μl) en metanol (10 ml) se agitó durante 1 h a 1 atm de hidrógeno. Después, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/50-100 % acetato de etilo) proporcionó 56 mg (67 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,78 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 382 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,18 \text{ (t, 1H)}$, $7,92 \text{ (s, 1H)}$, $7,70 \text{ (s, 1H)}$, $7,36 \text{ (s, 1H)}$, $7,31 \text{ (s, 1H)}$, $6,85 \text{ (s, 1H)}$, $4,21 \text{ (d, 2H)}$, $3,95 \text{ (s, 3H)}$, $2,45 \text{ (s, 3H)}$, $1,81 \text{ (s, 3H)}$ ppm.

Ejemplo 10

10 **Diclorhidrato de 2-((4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)-metil)amino)etanol**



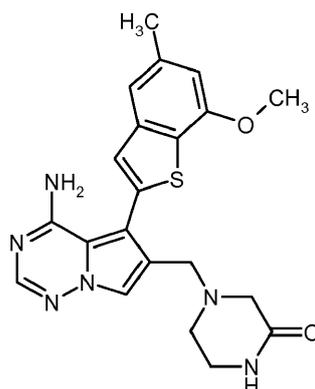
15 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (80 mg, 236 μmol) en THF (0,95 ml) se trató con 2-amino-etanol (71 μl , 1,18 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (250 mg, 1,18 mmol) y ácido acético (27 μl , 472 μmol), y la mezcla se agitó durante 90 min a $60 \text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con ácido clorhídrico 1 N y se evaporó. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 10-95 %/TFA ac. al 0,1 %). La liofilización a partir de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano proporcionó 54 mg (47 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,66 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 384 \text{ (M+H)}^+$

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,06 \text{ (s, 1H)}$, $8,03 \text{ (s, 1H)}$, $7,50 \text{ (s, 1H)}$, $7,41 \text{ (s, 1H)}$, $6,97 \text{ (s, 1H)}$, $4,39 \text{ (s, 2H)}$, $4,01 \text{ (s, 3H)}$, $3,68 \text{ (t, 2H)}$, $3,05 \text{ (t, 2H)}$, $2,49 \text{ (s, 3H)}$ ppm.

Ejemplo 11

4-[[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil] piperazin-2-ona



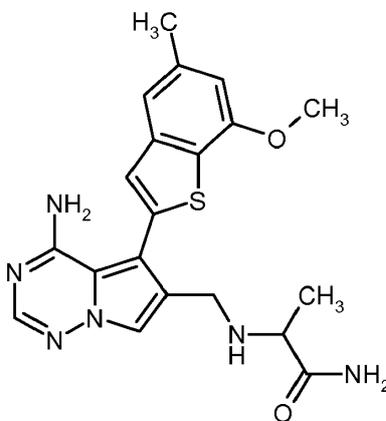
5 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μmol) en THF (2 ml) se trató con piperazin-2-ona (74 mg, 739 μmol), triacetoxiborohidruro sódico (157 mg, 739 μmol) y ácido acético (17 μl , 296 μmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 28 mg (45 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,9 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,7 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 12

*rac-N*²-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil} alaninamida



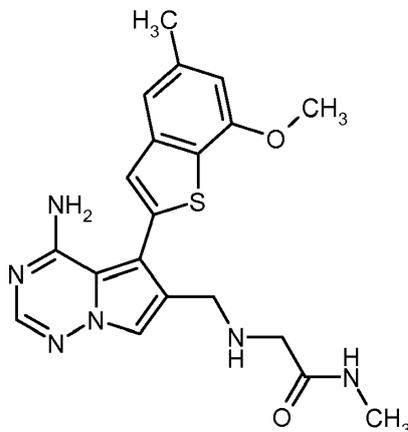
15 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (48 mg, 142 μmol) en THF (1,9 ml) se trató con clorhidrato de D,L-alaninamida (88 mg, 709 μmol), triacetoxiborohidruro sódico (150 mg, 709 μmol) y ácido acético (16 μl , 284 μmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/ácido fórmico ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se neutralizaron con amoniac ac. 1 M y se concentraron a presión reducida. La solución acuosa restante se diluyó 1:1 con 1,4-dioxano y a continuación se liofilizó proporcionando 20 mg (35 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 0,57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 411$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): $\delta = 7,84$ (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83-3,96 (m, 2H), 3,36 (c, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (d, 3H) ppm.

25

Ejemplo 13

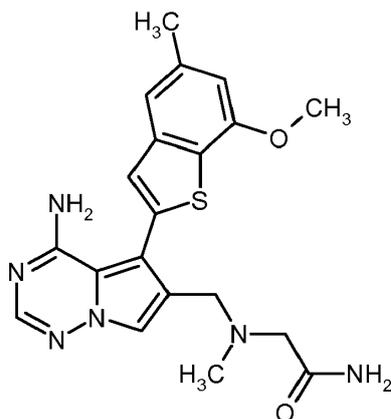
***N*²-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil}-*N*-metilglicinamida**

5 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μ mol) en THF (2 ml) se trató con clorhidrato de *N*-metilglicinamida (92 mg, 739 μ mol), triacetoxiborohidruro sódico (157 mg, 739 μ mol) y ácido acético (17 μ l, 296 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 7 mg (10 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 411 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 7,91 (s, 1H), 7,9 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,7 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 14

15 ***N*²-{[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil}-*N*²-metilglicinamida**

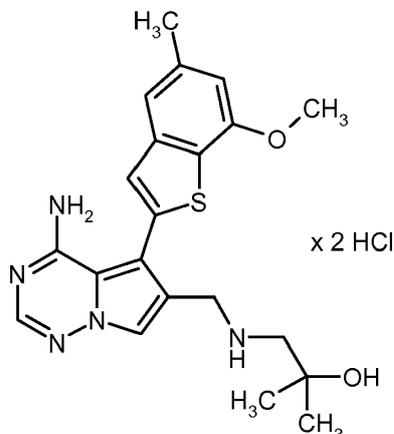
20 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (48 mg, 142 μ mol) en THF (2 ml) se trató con clorhidrato de *N*²-metilglicinamida (88 mg, 709 μ mol), triacetoxiborohidruro sódico (150 mg, 709 μ mol) y ácido acético (16 μ l, 284 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/ácido fórmico ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se neutralizaron con amoníaco ac. 1 M y se concentraron al vacío. La solución acuosa restante se diluyó a 1:1 con 1,4-dioxano y se liofilizó. El producto obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, diclorometano/amoníaco 7 M en metanol a 20:1) proporcionando 4 mg (6 % de t.) del compuesto del título.

25 LC-MS (método 4): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 411 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,92-7,94 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,7 (s a, 1H), 3,94-3,96 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 17

Diclorhidrato de 1-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil)amino)-2-metilpropan-2-ol



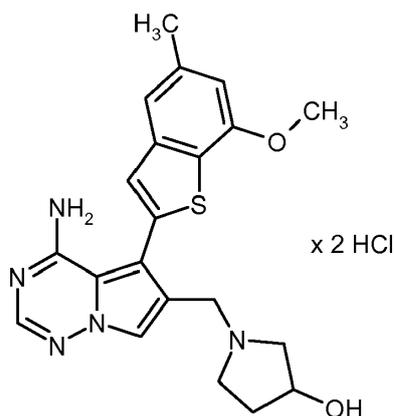
- 5 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μmol) en THF (2 ml) se trató con clorhidrato de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (93 mg, 739 μmol), triacetoxiborohidruro sódico (157 mg, 739 μmol) y ácido acético (17 μl , 296 μmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se diluyeron con ácido clorhídrico 1 M y se evaporaron a sequedad proporcionando 30 mg (42 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 412$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): $\delta = 8,24$ (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,20 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 18

- 15 Diclorhidrato de *rac*-1-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil)pirrolidin-3-ol



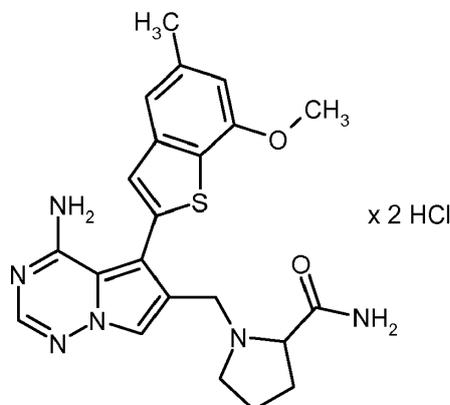
- 20 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μmol) en THF (2 ml) se trató con *rac*-3-hidroxi-pirrolidina (64 mg, 739 μmol), triacetoxiborohidruro sódico (157 mg, 739 μmol) y ácido acético (17 μl , 296 μmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se trataron con ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y se evaporaron a sequedad proporcionando 25 mg (35 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 410$ (M+H)⁺

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): $\delta = 8,24$ -8,32 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,5-7,55 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,43-4,64 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,52-3,72 (m, 1H), 3,2-3,4 (s, 1H), 2,99-3,17 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,01-2,29 (m, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 19

Diclorhidrato de *rac*-1-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil}prolinamida



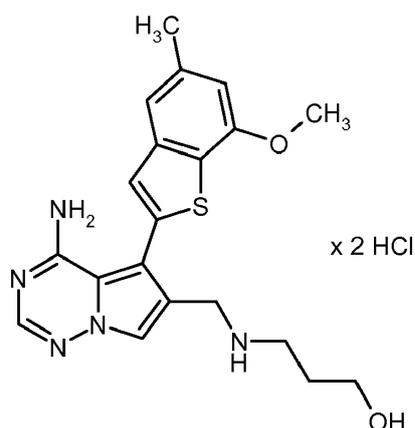
- 5 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μ mol) en THF (2 ml) se trató con clorhidrato de D,L-prolinamida (111 mg, 739 μ mol), triacetoxiborohidruro sódico (157 mg, 739 μ mol) y ácido acético (17 μ l, 296 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se diluyeron con ácido clorhídrico 1 M y se evaporaron a sequedad proporcionando 35 mg (46 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 0,61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,65$ (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,0 (s a, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (s a, 1H), 3,09 (s a, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,39 (m, 1H), 1,72-1,96 (m, 3H) ppm.

15 Ejemplo 20

Diclorhidrato de 3-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil}amino)propan-1-ol

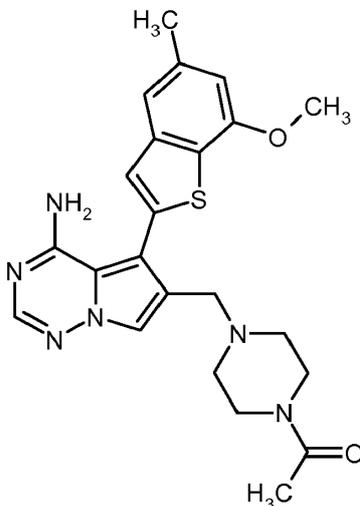


- 20 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μ mol) en THF (2 ml) se trató con 3-amino-1-propanol (55 mg, 739 μ mol), triacetoxiborohidruro sódico (157 mg, 739 μ mol) y ácido acético (17 μ l, 296 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se diluyeron con ácido clorhídrico 1 M y se evaporaron a sequedad proporcionando 28 mg (39 % de t.) del compuesto del título.

25 LC-MS (método 4): $R_t = 0,59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 398$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): $\delta = 8,20$ (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82 (quin, 2H) ppm.

Ejemplo 21

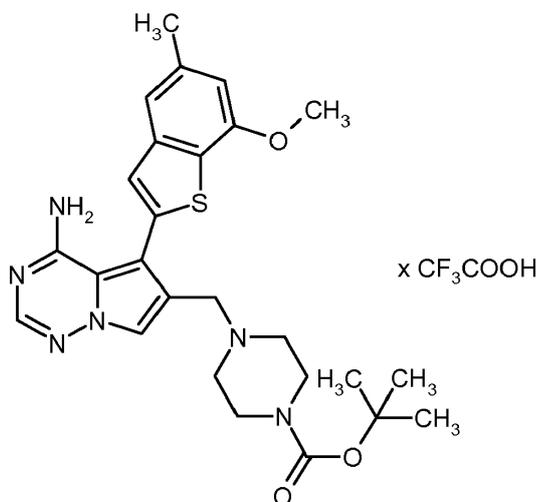
1-(4-[[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil]piperazin-1-il)etanona

- 5 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (41 mg, 121 μmol) en THF (1,6 ml) se trató con *N*-acetil-piperazina (78 mg, 606 μmol), triacetoxiborohidruro sódico (128 mg, 606 μmol) y ácido acético (14 μl , 242 μmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 31 mg (57 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 0,61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 451$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,88$ (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54-8,13 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,40-6,06 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,37 (s a, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 1,95 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 22

Trifluoroacetato de 4-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

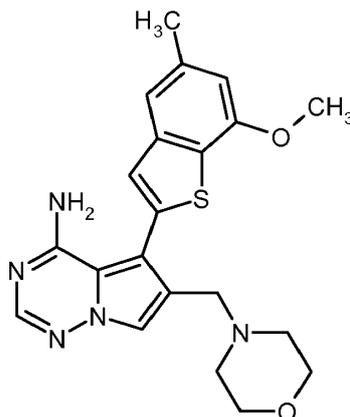
- 20 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (70 mg, 207 μmol) en metanol (2 ml) se trató con *tert*-butil piperazina-1-carboxilato (116 mg, 621 μmol), cianoborohidruro sódico (65 mg, 1,03 mmol) y ácido acético (37 μl , 621 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se sometió directamente a RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para producir 120 mg (90 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,7$ (s a, 1H), 8,1 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,8 (s a, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,86-4,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,24-3,39 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 2H), 2,76-2,95 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,36 (s, 9H) ppm.

5 Ejemplo 23

5-(7-Metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina



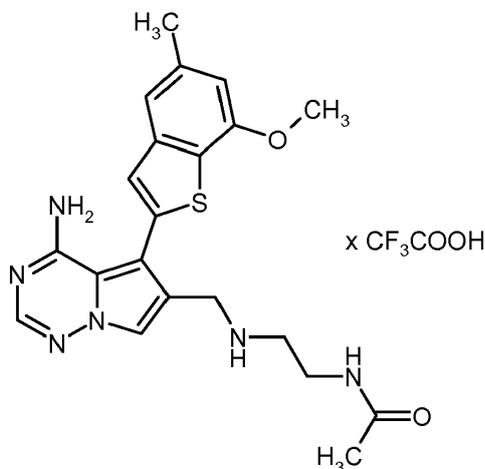
Una solución del Compuesto Intermedio 13A (41 mg, 121 μ mol) en THF (1,6 ml) se trató con morfolina (53 mg, 606 μ mol), triacetoxiborohidruro sódico (128 mg, 606 μ mol) y ácido acético (14 μ l, 242 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 27 mg (54 % de t.) del compuesto del título.

15 LC-MS (método 4): $R_t = 0,64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 410$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,91$ (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,6-8,1 (s a, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,71 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,52 (t a, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s a, 4H) ppm.

Ejemplo 24

20 **Trifluoroacetato de N-[2-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il)-metil]amino)etil]acetamida**



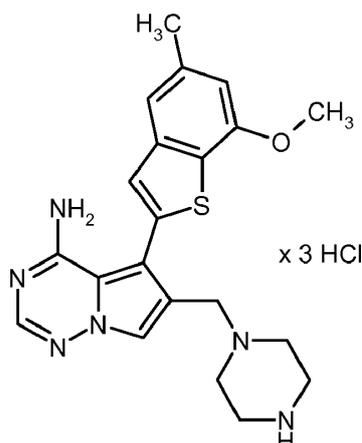
25 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μ mol) en metanol (2 ml) se trató con N-(2-aminoetil)acetamida (23 mg, 222 μ mol), cianoborohidruro sódico (46 mg, 739 μ mol) y ácido acético (17 μ l, 296 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/ TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad proporcionando 17 mg (21 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,65$ min; MS (ESIpos): $m/z = 425$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,92$ (s a, 2H), 8,25 (s a, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,1 (s a, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,27 (c, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,81 (s, 3H) ppm.

5 Ejemplo 25

Triclorhidrato de 5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina



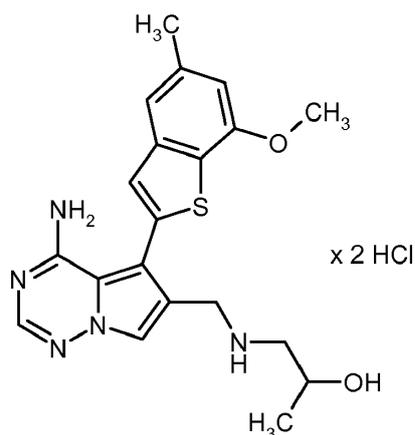
10 Una suspensión del Ejemplo 22 (109 mg, 175 μ mol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml). Después de agitar durante 2 h, la suspensión se evaporó a sequedad proporcionando 98 mg (cuant.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 409$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): $\delta = 8,33$ (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,77 (m, 4H), 3,3-3,5 (m, 4H), 2,50 (s, 3H) ppm.

15 Ejemplo 26

Diclorhidrato de rac-1-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil)amino)propan-2-ol



20 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μ mol) en metanol (2 ml) se trató con *rac*-1-amino-propan-2-ol (33 mg, 443 μ mol), cianoborohidruro sódico (46 mg, 739 μ mol) y ácido acético (25 μ l, 443 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/ TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se diluyeron con ácido clorhídrico 1 M y se evaporaron a sequedad proporcionando 25 mg (36 % de t.) del compuesto del título.

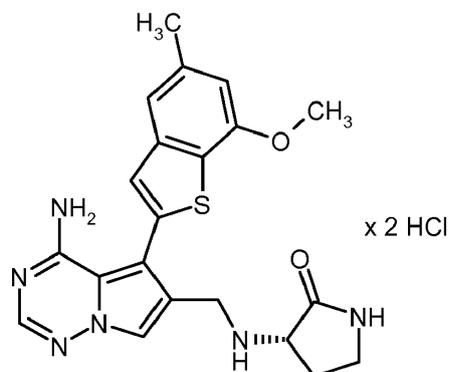
25 LC-MS (método 2): $R_t = 0,69$ min; MS (ESIpos): $m/z = 398$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,22$ (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 8,4 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 (s,

1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,3 (s a, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,03 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 27

5 **Diclorhidrato de (3S)-3-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-metil)amino)pirrolidin-2-ona**



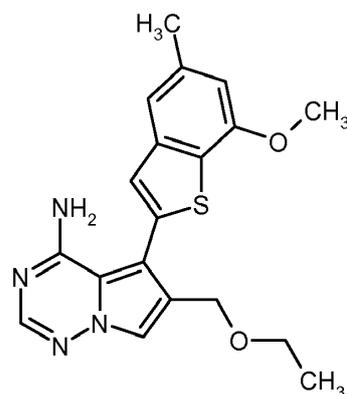
10 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (50 mg, 148 μ mol) en metanol (2 ml) se trató con (3S)-3-aminopirrolidin-2-ona (44 mg, 443 μ mol), cianoborohidruro sódico (46 mg, 739 μ mol) y ácido acético (25 μ l, 443 μ mol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/TFA ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, se diluyeron con ácido clorhídrico 1 M y se evaporaron a sequedad proporcionando 25 mg (36 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): $\delta = 8,22$ (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,39-4,61 (m, 2H), 4,07 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25-3,41 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 28

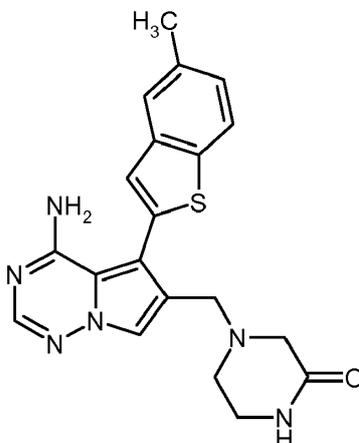
6-(Etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-4-amina



20 El compuesto del Ejemplo 32 (200 mg, 587 μ mol) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (64 μ l, 881 μ mol). La mezcla se agitó durante 15 min y después se evaporó. El residuo se calentó a reflujo en etanol (5 ml) durante 1 h, a continuación se trató con DIPEA (204 μ l, 1,17 mmol) y se calentó a reflujo de nuevo durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol a 98:2 \rightarrow 95:5) proporcionando 202 mg (90 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 5): $R_t = 2,32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,31$ -7,59 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20-5,50 (s a, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,08 (t, 3H) ppm.

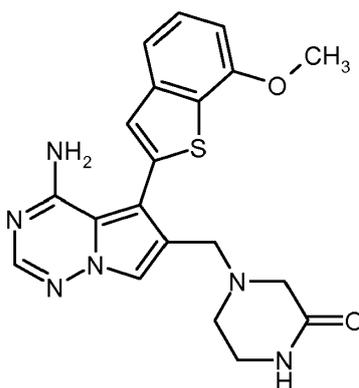
Ejemplo 29**4-[[4-Amino-5-(5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]metil]piperazin-2-ona**

5 En una atmósfera de argón, una solución del Compuesto Intermedio 15A (70 mg, 215 μ mol) en THF desgasificado (0,43 ml) se añadió a ácido (5-metil-1-benzotiofen-2-il)borónico (62 mg, 323 μ mol) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 16 mg, 22 μ mol; véase S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 132 (40), 14073-14075 (2010)). A continuación, se añadió una solución desgasificada de fosfato potásico ac. 0,5 M (0,86 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante una noche. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de cloruro sódico (1:1).

10 La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se evaporaron, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 10-95 %/TFA ac. al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 25 mg (30 % de t.) del compuesto del título.

15 LC-MS (método 3): R_t = 2,31 min; MS (ESIpos): m/z = 393 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s a, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 30**4-[[4-Amino-5-(7-metoxi-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]metil]piperazin-2-ona**

20 En una atmósfera de argón, una solución del Compuesto Intermedio 15A (50 mg, 154 μ mol) en THF desgasificado (0,31 ml) se añadió a ácido (7-metoxi-1-benzotiofen-2-il)borónico [Patente de Estados Unidos N.º 6 025 382, Ejemplo 75 / Parte C] (47 mg, 231 μ mol) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 12 mg, 15 μ mol; véase S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 132 (40), 14073-14075 (2010)). A continuación se añadió una solución desgasificada de fosfato potásico ac. 0,5 M (0,62 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 3,5 h. Después de esto, las dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, seguido de solución ac. sat. de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 10-95 %/TFA ac. al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó

30

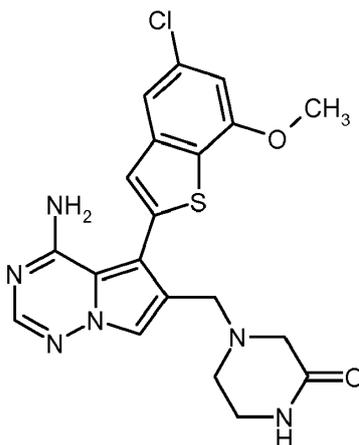
con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 21 mg (33 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 409$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,88 (s, 2H) ppm.

5 Ejemplo 31

4-[[4-Amino-5-(5-cloro-7-metoxi-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]metil]-piperazin-2-ona



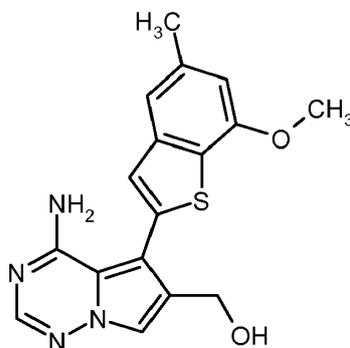
En una atmósfera de argón, una solución del Compuesto Intermedio 15A (70 mg, 215 μ mol) en THF desgasificado (0,43 ml) se añadió al Compuesto Intermedio 16A (114 mg, 323 μ mol) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 16 mg, 22 μ mol; véase S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 132 (40), 14073-14075 (2010)). A continuación se añadió una solución desgasificada de fosfato potásico ac. 0,5 M (0,86 ml), y la mezcla resultante se agitó 1 h a 40 °C, seguido de 4,5 h a 60 °C. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y solución ac. sat. de cloruro sódico (1:1). La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se evaporaron, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 10-95 %/TFA ac. al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 22 mg (22 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,40$ min; MS (ESIpos): $m/z = 443$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,93$ (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,88 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 32

[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]metanol



Una suspensión del Compuesto Intermedio 10A (pureza de un 70 %, 2,52 g, 7,26 mmol), Compuesto Intermedio 6A (3,63 g, 10,9 mmol) y fluoruro de cesio (5,51 g, 36,3 mmol) en una mezcla de THF/agua (10:1; 80 ml) se desgasificó en atmósfera de argón. Se añadió 4-(di-*tert*-butilfosfina)-*N,N*-dimetilaniлина-dicloropaladio (2:1; 176 mg, 0,248 mmol), y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo y se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó a continuación con solución ac. sat. de cloruro sódico, y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en metanol, y el sólido resultante se retiró por filtración y se

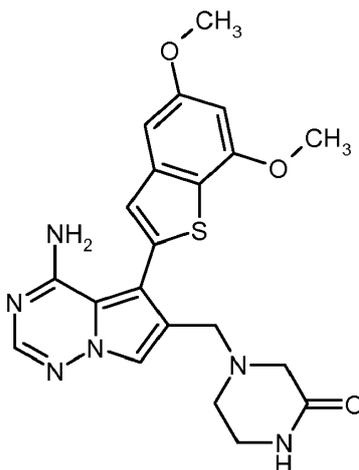
se cómo al vacío para proporcionar 1,97 g (pureza de un 90 %, 72 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 340$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,91$ (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

5 Ejemplo 33

4-[[4-Amino-5-(5,7-dimetoxi-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]metil]-piperazin-2-ona



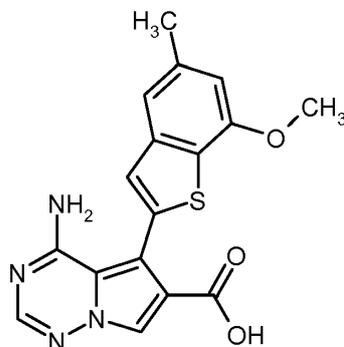
10 A una solución del Compuesto Intermedio 15A (45,5 mg, 140 μ mol), Compuesto Intermedio 18A (40 mg, 168 μ mol) y fluoruro de cesio (106 mg, 700 μ mol) en mezcla de THF/agua desgasificada (10:1; 2 ml) en atmósfera de argón se añadió (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 7,7 mg, 9,8 μ mol; véase S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 132 (40), 14073-14075 (2010)). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo y se agitó en atmósfera de argón a 60 °C durante 9 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó mediante RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/TFA ac. al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, resina de PL-HCO₃ MP). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó proporcionando 20 mg (31 % de t.) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 0,70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 439$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,07-3,13 (m, 2H), 2,88 (s, 2H) ppm.

20 Ejemplo 34

Ácido 4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carboxílico



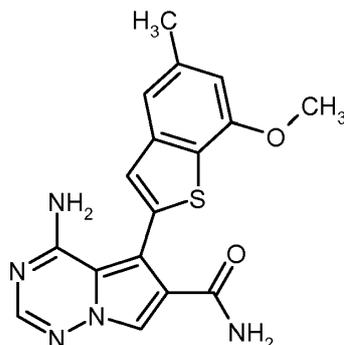
25 Una solución del Compuesto Intermedio 13A (1,3 g, 3,84 mmol) en una mezcla de THF/agua (10:1, 66 ml) se trató con una solución 2 M de 2-metil-2-buteno en THF (15,4 ml, 30,7 mmol), dihidrogenofosfato sódico (3,18 g, 23,1 mmol) y clorito sódico (2,09 g, 23,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 min. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo a continuación con solución ac. de hidróxido sódico 1 M. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 294 mg del compuesto del título (pureza de un 90 %, 19 % de t.).

LC-MS (método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 355$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,3-12,6$ (s a, 1H), 8,1-8,2 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,45-5,55 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 35

5 4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carboxamida



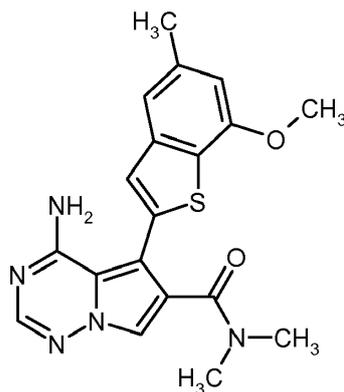
Una solución agitada del Ejemplo 34 (pureza de un 90 %, 55 mg, 140 μ mol) en DMF (3 ml) se trató a ta con TBTU (49 mg, 154 μ mol) y DIPEA (36 μ l, 279 μ mol). Después de 30 min, se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol (0,2 ml, 1,4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante un periodo adicional de 30 min. A continuación, la mezcla se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/ácido trifluoroacético ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y a continuación se alcalinizaron mediante la adición de solución ac. sat. de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 30 mg del compuesto del título (61 % de t.).

15 LC-MS (método 2): $R_t = 0,80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,18$ (s, 1H), 7,95-8,15 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38-7,43 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16-7,21 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-5,6 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 36

20 4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carboxamida



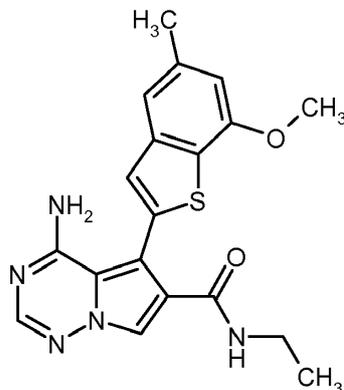
Una solución agitada del Ejemplo 34 (pureza de un 90 %, 58 mg, 148 μ mol) en DMF (3 ml) se trató a ta con TBTU (58 mg, 180 μ mol) y DIPEA (57 μ l, 327 μ mol). Después de 30 min, se añadió una solución 2 M de dimetilamina en THF (16 μ l, 32 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, la mezcla se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/ácido trifluoroacético ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. El producto se cristalizó a partir de la solución acuosa restante durante una noche. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron a alto vacío para producir 10 mg (16 % de t.) del compuesto del título. El filtrado se alcalinizó mediante la adición de solución ac. sat. de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir un segundo lote de 8,6 mg (15 % de t.) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 382$ (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,9-8,2$ (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,85-6,15 (a, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 37

4-Amino-N-etil-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina-6-carboxamida



5

Una solución agitada del Ejemplo 34 (pureza de un 90 %, 58 mg, 148 μmol) en DMF (3 ml) se trató a ta con TBTU (58 mg, 180 μmol) y DIPEA (57 μl , 327 μmol). Después de 30 min, se añadió una solución 2 M de etilamina en THF (16 μl , 32 μmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, la mezcla se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 30-50 %/ácido trifluoroacético ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y a continuación se alcalinizaron mediante la adición de solución ac. sat. de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 18 mg del compuesto del título (32 % de t.).

10

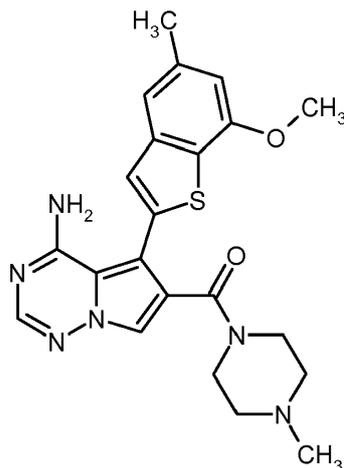
LC-MS (método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 382$ (M+H) $^+$

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,9-8,2$ (a, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45-5,65 (a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,09-3,18 (quin, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 38

[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il](4-metil-piperazin-1-il)metanona



20

25

Una solución agitada del Ejemplo 34 (pureza de un 90 %, 58 mg, 148 μmol) en DMF (3 ml) se trató a ta con TBTU (58 mg, 180 μmol) y DIPEA (57 μl , 327 μmol). Después de 30 min, se añadió 1-metilpiperazina (36 μl , 33 μmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, la mezcla se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 10-30 %/ácido trifluoroacético ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y a continuación se alcalinizaron mediante la adición de solución ac. sat. de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 26 mg del compuesto del título (40 % de t.).

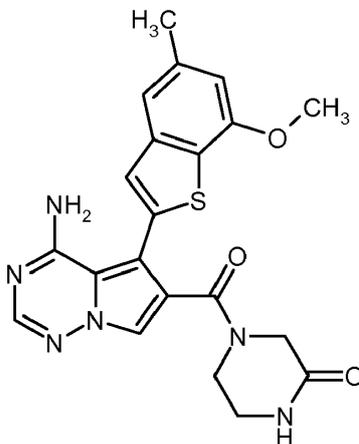
LC-MS (método 2): $R_t = 0,57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H) $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,95-8,15$ (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s,

1H), 5,95-6,20 (a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 4H) ppm.

Ejemplo 39

4-[[4-Amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1.2.4]triazin-6-il]-carbonil]piperazin-2-ona



5

Una solución agitada del Ejemplo 34 (pureza de un 90 %, 58 mg, 148 μ mol) en DMF (3 ml) se trató a ta con TBTU (58 mg, 180 μ mol) y DIPEA (57 μ l, 327 μ mol). Después de 30 min, se añadió 2-oxopiperazina (33 mg, 33 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación, la mezcla se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo al 20-40 %/ácido trifluoroacético ac. al 0,2 %). Las fracciones de producto se combinaron y a continuación se alcalinizaron mediante la adición de solución ac. sat. de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 22 mg del compuesto del título (34 % de t.).

10

LC-MS (método 2): $R_t = 0,69$ min; MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

15

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* $\delta = 8,0$ -8,2 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,95-6,15 (s a, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60-3,85 (m a, 1H), 3,44 (s a, 1H), 2,90-3,15 (m a, 1H), 2,9 (s a, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos 40-45 en la Tabla I:

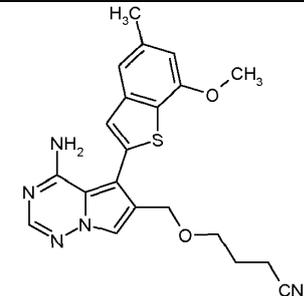
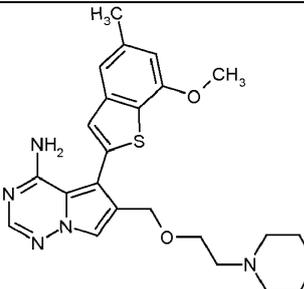
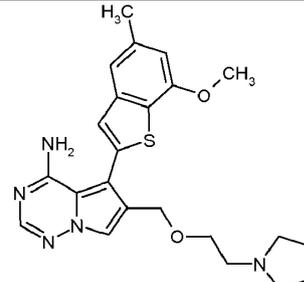
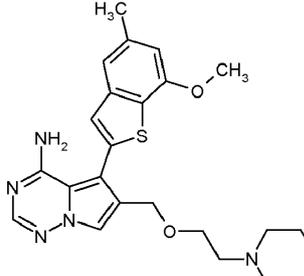
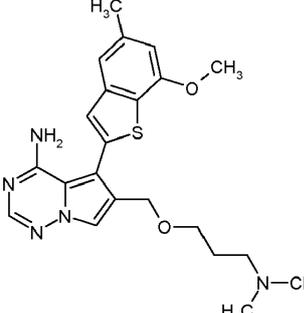
20

Se trataron 0,1 mmol de Compuesto Intermedio 19A con 5 equiv. del componente del alcohol respectivo y 7 equiv. de DIPEA. La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con 0,6 ml de DMF, se agitó durante una noche de nuevo y a continuación se filtró. El producto se aisló a partir del filtrado con el procedimiento de purificación indicado.

Tabla I

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
40		PM2	$t_r = 1,2$ min; MS (ESI _{neg}): $m/z = 378$ (M-H) ⁻

(continuación)

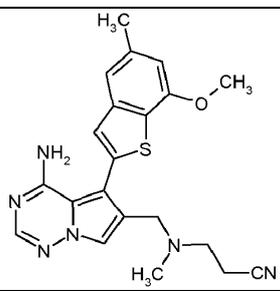
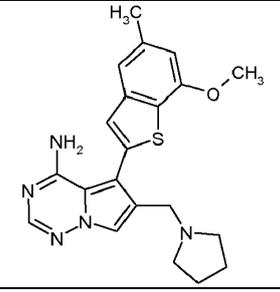
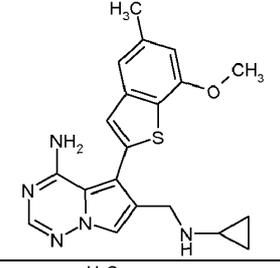
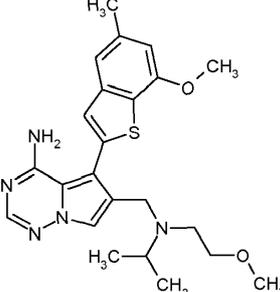
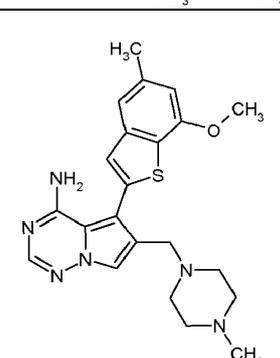
Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
41		PM2	$t_r = 1,23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 408$ (M+H) ⁺
42		PM2	$t_r = 0,82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ (M+H) ⁺
43		PM2	$t_r = 0,79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 438$ (M+H) ⁺
44		PM2	$t_r = 0,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 452$ (M+H) ⁺
45		PM1	$t_r = 0,76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 426$ (M+H) ⁺

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos 46-76 en la Tabla II:

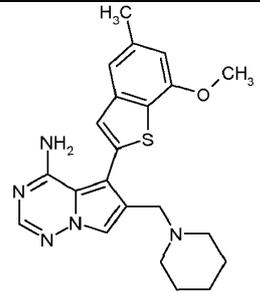
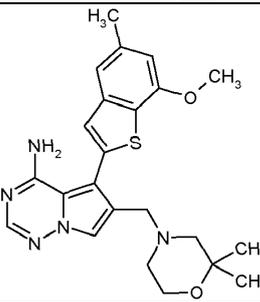
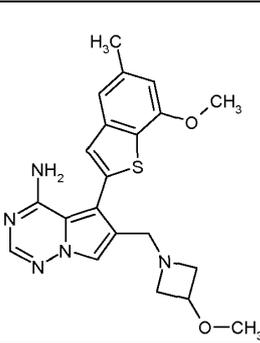
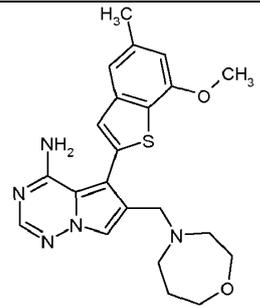
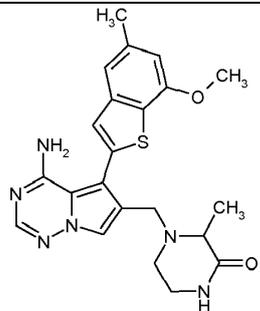
Se trataron 1,5 mmol del componente de la amina respectiva con una solución de 0,1 mmol del Compuesto Intermedio 19A en THF seguido de 4 equiv. de DIPEA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se trató con DMF y se filtró. El producto se aisló a partir del filtrado con el procedimiento de purificación indicado.

5

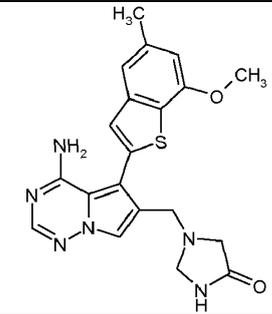
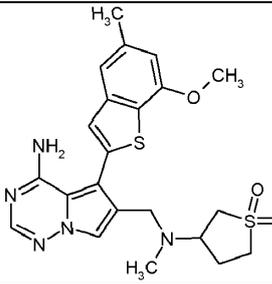
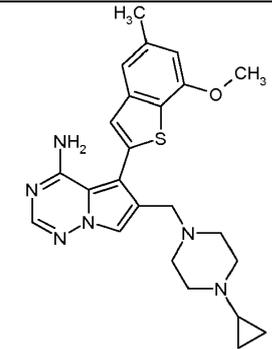
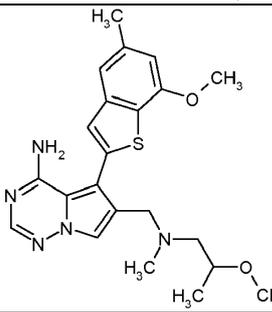
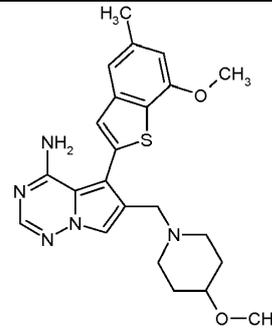
Tabla II

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
46		PM2	$t_r = 0,82 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 406 (M+H)^+$
47		PM2	$t_r = 0,81 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 394 (M+H)^+$
48		PM2	$t_r = 0,79 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 380 (M+H)^+$
49		PM2	$t_r = 0,85 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 440 (M+H)^+$
50		PM2	$t_r = 0,79 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 423 (M+H)^+$

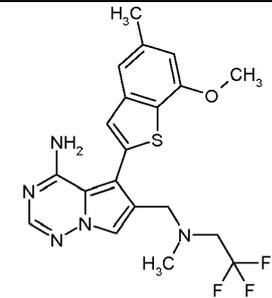
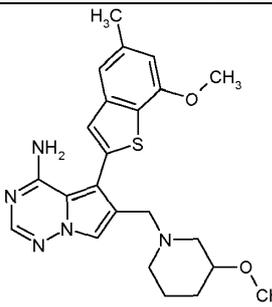
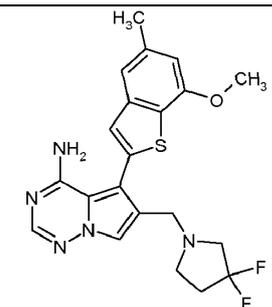
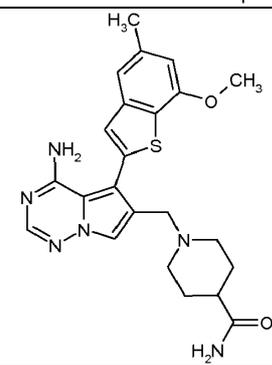
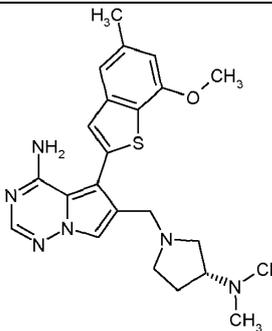
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
51		PM2	$t_r = 0,83 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 408 (M+H)^+$
52		PM2	$t_r = 0,85 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$
53		PM2	$t_r = 1,05 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 410 (M+H)^+$
54		PM2	$t_r = 0,79 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$
55		PM2	$t_r = 0,90 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 437 (M+H)^+$

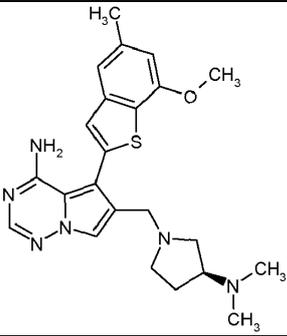
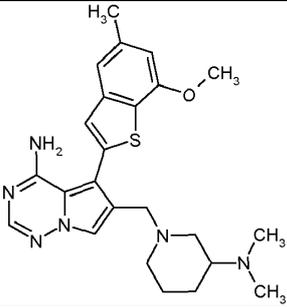
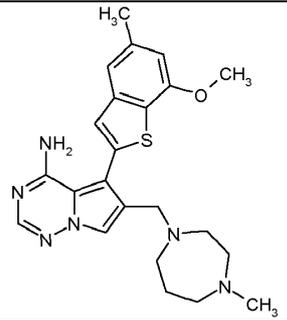
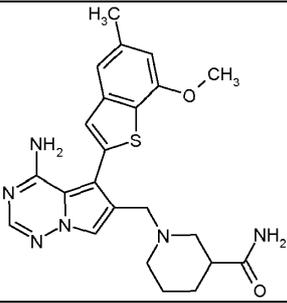
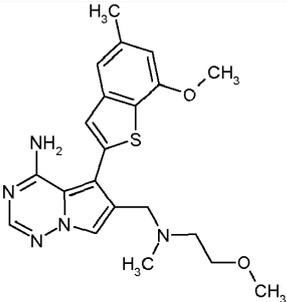
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
56		PM2	$t_r = 1,01 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 409 (M+H)^+$
57		PM2	$t_r = 0,92 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 472 (M+H)^+$
58		PM2	$t_r = 0,84 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 449 (M+H)^+$
59		PM2	$t_r = 0,84 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 426 (M+H)^+$
60		PM2	$t_r = 0,82 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$

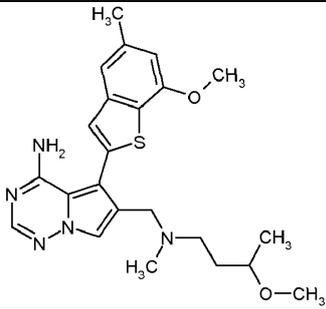
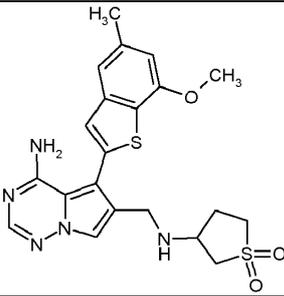
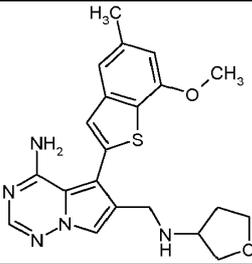
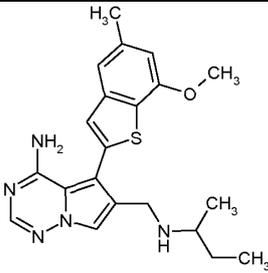
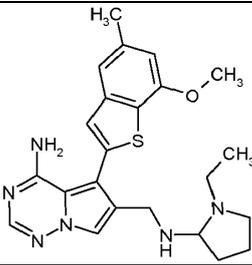
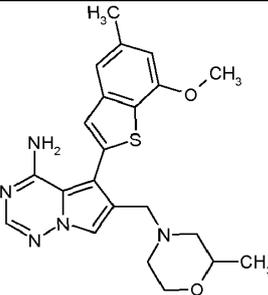
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
61		PM2	$t_r = 1,36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 436$ (M+H) ⁺
62		PM2	$t_r = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 438$ (M+H) ⁺
63		PM2	$t_r = 1,03$ min; MS (ESIpos): $m/z = 430$ (M+H) ⁺
64		PM2	$t_r = 0,76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 451$ (M+H) ⁺
65		PM2	$t_r = 0,69$ min; MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H) ⁺

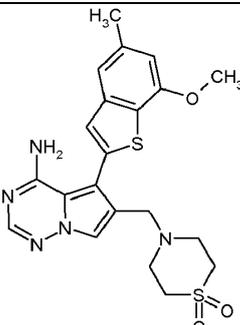
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
66		PM2	$t_r = 0,69 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 437 (M+H)^+$
67		PM2	$t_r = 0,71 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 451 (M+H)^+$
68		PM2	$t_r = 0,71 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 437 (M+H)^+$
69		PM2	$t_r = 0,77 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 451 (M+H)^+$
70		PM2	$t_r = 0,81 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 412 (M+H)^+$

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
71		PM2	$t_r = 0,84 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 426 (M+H)^+$
72		PM2	$t_r = 0,80 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$
73		PM2	$t_r = 0,77 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 410 (M+H)^+$
74		PM2	$t_r = 0,83 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 396 (M+H)^+$
75		PM2	$t_r = 0,70 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 451 (M+H)^+$
76		PM2	$t_r = 0,81 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Procedimiento de purificación	Datos de LC-MS (procedimiento 7)
77		PM2	$t_r = 1,14 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$

B. Evaluación de Actividad Biológica

Abreviaturas y Acrónimos:

5	Ahx	ácido 6-aminohexanoico
	ATP	trifosfato de adenosina
	BSA	albúmina en suero bovino
	CREB	proteína de unión a elemento de respuesta a cAMP
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDTA	ácido etilendiamintetraacético
10	EGTA	ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacético
	FBS	suero bovino fetal
	FGF	factor de crecimiento de fibroblastos
	FGFR	receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
	GFP	proteína fluorescente de color verde
15	GST	glutación S-transferasa
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
	HRTF	fluorescencia en tiempo resuelto homogénea
	MOPS	ácido 3-(<i>N</i> -morfolino)propanosulfónico
	mTOR	diana de mamífero de Rapamicina
20	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PI3K	fosfatidilinositol 3-quinasa
	RTK	tirosina quinasa receptora
	SNP	polimorfismo de un solo nucleótido
	TR-FRET	transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto
25	VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
	VEGFR	receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención se puede conseguir a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

30 B-1. Ensayo de ATP quinasa de FGFR-1 elevado

La actividad inhibitoria de FGFR-1 a concentración elevada de ATP de los compuestos de la presente invención después de su incubación previa con FGFR-1 se cuantificó usando el ensayo de ATP de FGFR-1 elevado basado en TR-FRET como se describe en los párrafos que siguen a continuación:

35 Una proteína de fusión de FGFR-1 etiquetada recombinante [fusión de glutación-S-transferasa (GST) (N-terminal), etiqueta de His6, sitio de escisión de trombina, y la parte intracelular del FGFR-1 humano de los aminoácidos G400 a R800 como una entrada NM_015850 en GenBank], expresada en células de insecto SF9 sistema de expresión de baculovirus y purificada a través de cromatografía por afinidad de glutación-agarosa, se adquirió en Proquinase (producto n.º 0101-0000-1) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado, biotina-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (extremo C-terminal en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

40 Normalmente, los compuestos de ensayo se sometían a ensayo en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 0,1 nM (por ejemplo, 20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM, y 0,1 nM) por duplicado para cada concentración. La serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo como soluciones de reserva concentradas 100 veces en DMSO;

5 las concentraciones exactas podían variar dependiendo del pipeteador usado. Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de cada solución de reserva del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen, de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añadieron 2 µl de una solución de la proteína de fusión de FGFR-1 mencionada anteriormente en tampón de ensayo acuoso [MOPS 8 mM a pH 7,0, acetato de magnesio 10 mM, ditioneitol 1,0 mM, albúmina de suero bovino al 0,05 % (p/v) (BSA), Tween-20 al 0,07 % (v/v), EDTA 0,2 mM], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl of una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 3,3 mM; concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 2 mM) y sustrato (0,16 µM; concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 0,1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 15 min a 22 °C. La concentración de la proteína de fusión de FGFR-1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de la enzima y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal (las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 0,05 µg/ml). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XL665 25 nM (Cis Biointernational) y quelato de PT66-Eu 1 nM, un quelato de anticuerpo anti-fosfotirosina etiquetado con europio (Perkin-Elmer; en su lugar se puede usar PT66-criptato de Tb de Cis Biointernational), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, BSA al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH a pH 7,5)].

20 La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante medida de la transferencia de energía de resonancia a partir del quelato de Eu con respecto a la estreptavidina-XL665. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET [por ejemplo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer)]. La proporción de las emisiones a 665 nm y a 620 nm se tomó como la medida para la cantidad sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición), y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

25 Los valores de CI_{50} para compuestos individuales de la invención a partir de este ensayo se enumeran en la Tabla 1A que sigue a continuación:

Tabla 1A

Ejemplo N.º	FGFR-1 (ATP elevado) Cl₅₀ [nM]
1	10,0
2	1,3
3	1,8
4	38,4
5	75,1
6	4,0
7	9,4
8	0,2
9	0,7
10	1,0
11	1,1
12	40,0
13	47,6
14	2,2

Ejemplo N.º	FGFR-1 (ATP elevado) Cl₅₀ [nM]
15	50,3
16	4,1
17	2,0
18	1,6
19	13,8
20	19,9
21	7,3
22	10,6
23	5,6
24	11,6
25	0,6
26	2,0
27	0,9
28	5,6

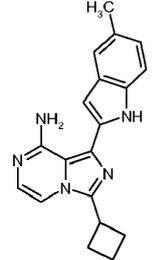
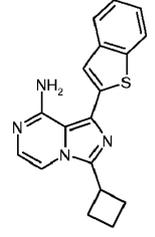
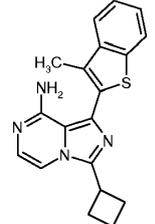
Ejemplo N.º	FGFR-1 (ATP elevado) Cl₅₀ [nM]
29	24,3
30	5,5
31	0,6
32	22,2
33	2,7
34	20,5
35	4,8
36	37,5
37	7,5
38	4,4
39	51,7
40	14,7
41	22,1
42	40,8
43	14,2
44	15,1
45	29,4
46	2,5
47	1,7
48	6,3
49	17,3
50	0,3
51	1,4
52	7,9

Ejemplo N.º	FGFR-1 (ATP elevado) Cl₅₀ [nM]
53	29,0
54	4,6
55	2,7
56	7,8
57	4,2
58	7,3
59	17,9
60	32,1
61	32,1
62	3,9
63	6,5
64	1,6
65	0,7
66	1,0
67	0,9
68	1,5
69	5,7
70	16,4
71	25,0
72	14,0
73	14,3
74	33,8
75	14,7
76	7,0

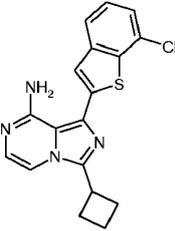
77	35,1
----	------

5 Los derivados de 8-amino-1-(benzotiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina seleccionados y compuestos relacionados que se contempló que eran representativos de la técnica anterior más próxima (véase la Sol. de Pat. Int. WO 2007/061737-A2 y compuestos a modo de ejemplo que se describen en la misma) se sintetizaron siguiendo los procedimientos publicados y también se sometieron a ensayo en el ensayo de ATP elevado de FGFR-1 para fines comparativos. Los valores de CI_{50} que se obtuvieron para estos compuestos se enumeran en la Tabla 1B que sigue a continuación:

Tabla 1B

Estructura del compuesto comparativo	N.º de Ejemplo en el documento WO 2007/061737	FGFR-1 (ATP elevado) CI_{50} [nM]
	4	12000
	5	500
	120	985
	205	20000
	210	456

(continuación)

Estructura del compuesto comparativo	N.º de Ejemplo en el documento WO 2007/061737	FGFR-1 (ATP elevado) CI_{50} [nM]
	233	4600

Los valores de CI_{50} especificados en la Tabla 1A y 1B demuestran que los compuestos de la presente invención son de aproximadamente uno a tres órdenes de magnitud más potentes en la inhibición de la actividad de quinasa de FGFR-1 que los compuestos seleccionados en la técnica anterior.

B-2. Ensayo de quinasa de FGFR-3

La actividad inhibitoria de FGFR-3 de los compuestos de la presente invención después de su incubación previa con FGFR-3 se cuantificó usando el ensayo de FGFR-3 basado en TR-FRET como se describe en los párrafos que siguen a continuación:

Una proteína de fusión de FGFR-3 etiquetada recombinante [fusión de glutatión-S-transferasa (GST) (N-terminal), etiqueta de His6, sitio de escisión de trombina, y la parte intracelular del FGFR-3 humano de los aminoácidos R397 a T806 como una entrada NP_000133.1 en NCBI/Proteína], expresada en células de insecto SF9 sistema de expresión de baculovirus y purificada a través de cromatografía por afinidad de glutatión-S-transferasa, se adquirió en Proqinase (producto n.º 1068-0000-1) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado, biotina-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (extremo C-terminal en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Normalmente, los compuestos de ensayo se sometían a ensayo en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (por ejemplo, 20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM, y 0,1 nM) por duplicado para cada concentración. La serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo como soluciones de reserva concentradas 100 veces en DMSO; las concentraciones exactas podían variar dependiendo del pipeteador usado. Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de cada solución de reserva del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen, de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añadieron 2 μ l de una solución de la proteína de fusión de FGFR-3 mencionada anteriormente en tampón de ensayo acuoso [MOPS 8 mM a pH 7,0, acetato de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, albúmina de suero bovino al 0,05 % (BSA), Tween-20 al 0,07 % (v/v), EDTA 0,2 mM], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 μ M; concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo = 10 μ M) y sustrato (0,8 μ M; concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo = 0,5 μ M) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de la proteína de fusión de FGFR-3 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de la enzima y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal (las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 0,03 μ g/ml). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XL665 100 nM (Cis Biointernational) y PT66-criptato de Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina etiquetado con criptato de terbio (Cis Biointernational; en su lugar se puede usar quelato de PT66-Eu de Perkin-Elmer), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, BSA al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH a pH 7,5)].

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante medida de la transferencia de energía de resonancia a partir del quelato de Tb con respecto a la estreptavidina-XL665. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET [por ejemplo Rubystar (BMG Labtechologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer)]. La proporción de las emisiones a 665 nm y a 620 nm se tomó como la medida para la cantidad sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición), y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

Los valores de CI_{50} para compuestos individuales de la invención de este ensayo se enumeran en la Tabla 2A que sigue a continuación:

Tabla 2A

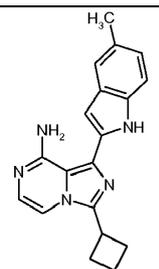
Ejemplo N.º	Cl₅₀ de FGFR-3 [nM]
1	18,2
2	2,2
3	4,2
4	49,9
5	72,4
6	4,4
7	5,8
8	0,2
9	0,2
10	1,4
11	0,4
12	11,6
13	15,1
14	0,8
15	87,1
16	2,3
17	1,8
18	1,3
19	11,2
20	15,2
21	27,9
22	10,8
23	17,4

Ejemplo N.º	Cl₅₀ de FGFR-3 [nM]
24	8,7
25	0,4
26	2,0
27	0,5
28	14,2
29	18,7
30	3,1
31	0,3
33	1,8
40	9,1
41	12,7
42	30,0
43	10,7
44	9,3
45	24,8
46	1,2
47	1,0
48	3,6
49	14,2
50	0,1
51	0,7
52	3,8
53	15,1

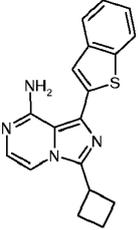
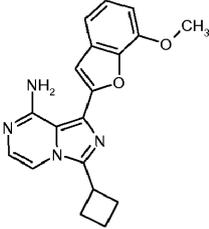
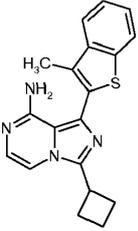
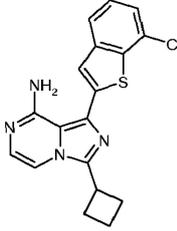
Ejemplo N.º	Cl ₅₀ de FGFR-3 [nM]	Ejemplo N.º	Cl ₅₀ de FGFR-3 [nM]
54	2,3	66	0,5
55	1,4	67	0,6
56	3,1	68	0,8
57	3,0	69	4,4
58	6,2	70	7,4
59	4,0	71	2,5
60	12,5	72	5,5
61	14,6	73	2,3
62	2,6	74	5,0
63	3,0	75	5,0
64	1,1	76	4,9
65	0,6	77	15,3

5 Los derivados de 8-amino-1-(benzotiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina seleccionados y compuestos relacionados que se contempló que eran representativos de la técnica anterior más próxima (véase la Sol. de Pat. Int. WO 2007/061737-A2 y compuestos a modo de ejemplo que se describen en la misma) se sintetizaron siguiendo los procedimientos publicados y también se sometieron a ensayo en el ensayo de FGFR-3 para fines comparativos. Los valores de Cl₅₀ que se obtuvieron para estos compuestos se enumeran en la Tabla 2B que sigue a continuación:

Tabla 2B

Estructura del compuesto comparativo	N.º de Ejemplo en el documento WO 2007/061737	Cl ₅₀ de FGFR-3 [nM]
	4	2400
	5	250

(continuación)

Estructura del compuesto comparativo	N.º de Ejemplo en el documento WO 2007/061737	CI ₅₀ de FGFR-3 [nM]
	120	506
	205	20000
	210	554
	233	10000

Los valores de CI₅₀ especificados en la Tabla 2A y 2B demuestran que los compuestos de la presente invención son de aproximadamente tres a mil veces más potentes en la inhibición de la actividad de quinasa de FGFR-3 que los compuestos seleccionados de la técnica anterior.

5

B-3. Ensayo de quinasa de ATP elevado de FGFR-4

La actividad inhibitoria de FGFR-4 la concentración elevada de ATP de los compuestos de la presente invención después de su incubación previa con FGFR-4 se cuantificó usando el ensayo de ATP elevado de FGFR-4 basado en TR-FRET como se describe en los párrafos que siguen a continuación:

- 10 Una proteína de fusión de FGFR-4 etiquetada recombinante [fusión de glutatión-S-transferasa (GST) (N-terminal), etiqueta de His6, sitio de escisión de trombina, y la parte intracelular del FGFR-4 humano de los aminoácidos R391 a T802 como una entrada NM_002011 en GenBank], expresada en células de insecto SF9 sistema de expresión de baculovirus y purificada a través de cromatografía por afinidad de glutatión-agarosa, se adquirió en ProQinase (producto n.º 0127-0000-3) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido
- 15 biotinilado, biotina-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (extremo C-terminal en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Normalmente, los compuestos de ensayo se sometían a ensayo en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (por ejemplo, 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM, y 0,1 nM) por duplicado para cada concentración. La serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo como soluciones de reserva concentradas 100 veces en DMSO; las concentraciones exactas podían variar dependiendo del pipeteador usado. Para el ensayo, se pipetearon 50 nl

20

de cada solución de reserva del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen, de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añadieron 2 µl de una solución de la proteína de fusión de FGFR-4 mencionada anteriormente en tampón de ensayo acuoso [MOPS 8 mM a pH 7,0, acetato de magnesio 10 mM, ditioneitol 1,0 mM, albúmina de suero bovino al 0,05 % (BSA), Tween-20 al 0,07 % (v/v), EDTA 0,2 mM], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 3,3 mM; concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 2 mM) y sustrato (0,8 µM; concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 0,5 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de proteína de fusión de FGFR-4 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de la enzima y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal (las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 0,03 µg/ml). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XL665 100 nM (Cis Biointernational) y PT66-criptato de Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosforesina etiquetado con criptato de terbio (Cis Biointernational); en su lugar se puede usar quelato de PT66-Eu de Perkin-Elmer], en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, BSA al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH a pH 7,5)].

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante medida de la transferencia de energía de resonancia a partir del quelato de Tb con respecto a la que estreptavidina-XL665. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET [por ejemplo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer)]. La proporción de las emisiones a 665 nm y a 620 nm se tomó como la medida para la cantidad sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición), y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

25 **B-4. Ensayo de quinasa mTOR (para fines comparativos)**

La actividad inhibitoria de mTOR de los compuestos de la presente invención se cuantificó usando el ensayo de mTOR basado en TR-FRET como se describe en los párrafos que siguen a continuación:

30 La proteína mTOR etiquetada de fusión recombinante [glutión-S-transferasa (GST) fusionada a los aminoácidos de 1360 a 2549 de mTOR humano], expresada en células de insecto y purificada mediante cromatografía por afinidad de glutión-Sepharose, se adquirió en Invitrogen (N.º de Cat. 4753) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GFP y 4E-BP1 (adquirida en Invitrogen, N.º de Cat. PV4759).

35 Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para generar soluciones de reserva 10 mM. Estas soluciones se diluyeron primeros 10 veces con DMSO al 100 % para obtener soluciones 1 mM en DMSO al 100 %, y a continuación se diluyeron 100 veces con DMSO al 50 % para obtener soluciones 10 µM en DMSO al 50 %.

40 Para el ensayo, se pipetearon 0,5 µl de una solución 10 µM del compuesto de ensayo en DMSO al 50 % en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen, de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añadieron 2 µl de una solución de la proteína de fusión mTOR mencionada anteriormente en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM/NaOH a pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditioneitol 1,0 mM, EGTA 1 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v), albúmina en suero bovino (BSA) al 0,01 % (p/v)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 2,5 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 80 µM; concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 40 µM) y sustrato (0,6 µM; concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 0,3 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de la proteína de fusión mTOR se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal (una concentración final habitual en 5 µl de volumen de ensayo era de 1,25 ng/µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de EDTA 30 mM (concentración final en 10 µl de volumen de ensayo = 15 mM) y anticuerpo fosfoespecifico anti-4E-BP1 [pT46] etiquetado con quelato de Tb 2 nM [N.º de Cat. PV4755 de Invitrogen] (concentración final en 10 µl de volumen de ensayo = 1 nM) en tampón de FRET.

55 La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el sustrato fosforilado y el anticuerpo etiquetado con quelato de Tb. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante medida de la transferencia de energía de resonancia a partir del quelato de Tb con respecto al GFP. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 495 nm y 520 nm después de excitación a 340 nm se midieron en un lector multietiqueta Envision 2104 (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 520 nm y a 495 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición), se calculó cualquiera de los valores medios (si se sometían a ensayo por replicado en una sola concentración) o valores de CI_{50} (con un ajuste de 4 parámetros usando un software interno).

Los valores de inhibición media a 1 μM para compuestos individuales de la presente invención se enumeran en la Tabla 3 que sigue a continuación:

Tabla 3

Ejemplo N.º	mTOR % de inhibición @ 1 μM
1	1,9
2	6,1
3	2,5
4	8,4
5	2,7
6	11,3
7	4,7
8	4,7

Ejemplo N.º	mTOR % de inhibición @ 1 μM
9	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>
10	10,3
11	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>
12	7,2
13	5,3
14	0,3
15	4,0
16	8,8

Ejemplo N.º	mTOR % de inhibición @ 1 µM	Ejemplo N.º	mTOR % de inhibición @ 1 µM
17	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>	25	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>
18	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>	26	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>
19	1,8	27	5,0
20	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>	28	35,5
21	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>	29	0,6
22	1,6	30	1,6
23	2,0	31	9,1
24	0,3	32	<i>sin efecto de inhib. detect.</i>

(*sin efecto de inhib. detect.* = sin efecto inhibitorio detectable a 1 µM).

Los datos en la Tabla 3 muestran que los compuestos de la presente invención solamente tienen un efecto inhibitorio débil, si lo hubiera, sobre la quinasa mTOR que no se considera que contribuya a la actividad farmacológica observada con estos compuestos.

5 **B-5. Inhibición de la proliferación celular mediada por factor de crecimiento**

Las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) se obtuvieron en Cell systems (FC-0003) y se cultivaron en medio completo de VEGF Vasculife (Cell systems, LL-1020) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 2 % a 37 °C y CO₂ al 5 %. Las células se usaron para ensayos de proliferación hasta el pasaje 7.

10 Las células HUVEC se cosecharon usando Accutase (PAA, L11-007) y se sembraron en las columnas de 2 a 12 de placas de 96 pocillos (placa de cultivo tisular Falcon MICROTEST de 96 pocillos de fondo plano, BD 353075, o µCLEAR-PLATE, color negro, 96 pocillos, Greiner Bio-One, N.º 655090) a una densidad celular de 2500 células/pocillo en 100 µl de medio completo de VEGF Vasculife con la columna 1 permaneciendo vacía como blanco. Se permitió la incubación de las células a 37 °C y CO₂ al 5 % durante al menos 6 h. A continuación, las células se lavaron una vez con PBS y se mantuvieron en inanición durante una noche en medio basal Vasculife (Cellsystems, LM-0002) que contenía heparina, ascorbato y L-glutamina (componentes del Kit Vasculife Life Factors, Cellsystems, LL-1020) así como FBS al 0,2 %.

Después de aproximadamente 18 h, el medio de inanición se descartó, y las células se expusieron durante 72 h a 9 concentraciones consecutivas de rango log o semi-log de compuesto de ensayo en el intervalo de 10 pM a 30 µM y a 5, 10 o 20 ng/ml de hFGF-2 (FGF recombinante humano básico, R&D Systems, 233-FB) en 100 µl de medio de inanición. Las soluciones de reserva 10 mM de los compuestos de ensayo en DMSO se diluyeron a una concentración final de 200 x en DMSO dando como resultado una concentración final de DMSO de un 0,5 % en todos los pocillos. Los controles consistían en células que crecían solamente en medio de inanición y células que crecían en hFGF-2 que contenía medio de inanición con DMSO al 0,5 %. Para determinar la proliferación celular, se añadieron 5 µl de Azul de Alamar (Biosource, DAL1100) a cada pocillo (dilución a 1:20), y se permitió la incubación de las células durante un periodo adicional de 4 h a 37 °C y CO₂ al 5 % antes de medir la fluorescencia (ex. 535 nm, em. 595 nm) con un lector de placas Spectrafluor Plus Tecan (versión 4.20 de XFLUOR4). En algunos experimentos, se usó un Kit de Determinación de ATP (BIAFFIN GmbH, LBR-T100) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En cada experimento, las muestras se sometieron a ensayo por triplicado, y las desviaciones estándar se determinaron. El software GraphPad Prism 5 se usó para analizar los datos y para obtener los valores de CI₅₀. todos los compuestos de ensayos se sometieron a ensayo de 2 a 10 veces en experimentos independientes y se obtuvieron resultados similares.

Los datos enumerados en la Tabla 4 que sigue a continuación representan los valores de CI₅₀ para compuestos representativos de la invención dando como resultado los correspondientes valores medios de pCI₅₀:

Tabla 4

Ejemplo N.º	Proliferación de HUVEC mediada por hFGF-2, CI ₅₀ [nM]
2	5,4
6	16,1
8	6,3
9	0,8
10	39,0
11	1,0
16	3,0
17	15,0
19	0,2
21	30,3
23	19,1
25	0,3
27	1,5
28	20,0
31	0,6

La mayoría de los compuestos de la presente invención presentaban una actividad inhibitoria reducida de aproximadamente diez a cien veces en este ensayo de proliferación cuando se usaba factor de crecimiento endoteliales vascular (isoforma VEGF-A₁₆₅) como factor de crecimiento de mediación (en lugar de FGF-2), lo que indica una selectividad significativa de estos compuestos para quinasas de FGFR con respecto a las de VEGFR.

B-6. Modelos de xenoinjerto humano y tumor singeneico

Para formar perfiles de compuestos de la presente invención *in vivo* se han realizado diferentes modelos tumorales. Las células de tumor humano, rata o ratón se cultivaron *in vitro* y se implantaron en cualquiera de ratones inmunodeficientes o inmunocompetentes, o ratas inmunodeficientes. El tratamiento comenzó después del establecimiento del tumor, y los animales portadores de tumor se trataron con sustancias a través de diferentes vías (por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal o por vía subcutánea). Las sustancias se sometieron a ensayo como monoterapia o en terapia de combinación con otras sustancias farmacológicas. El tratamiento de los animales portadores de tumor se realizaron hasta que los tumores alcanzaron un tamaño medio de 120 mm². Los tumores se midieron en dos dimensiones usando un calibrador, y el volumen tumoral se calculó de acuerdo con la fórmula (longitud x ancho²)/2. La eficacia de la sustancia se evaluó al final del experimento usando la proporción T/C [T = peso final del tumor en el grupo tratado; C = peso final del tumor en el grupo de control]. La significancia estadística de la eficacia entre grupos de control y tratados se determinó usando el ensayo de varianza ANOVA. Todos los estudios en animales se realizaron de acuerdo con las directrices reguladoras alemanas.

Aunque la invención se ha desvelado con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en la materia pueden crear otras realizaciones y variaciones de la invención sin apartarse del alcance de la invención. La interpretación de las reivindicaciones pretende incluir todas esas realizaciones y variaciones equivalentes.

C. Ejemplos que se refieren a Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar cómo sigue a continuación:

Solución i.v. estéril:

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

5 Polvo liofilizado para administración i.v.:

Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la invención en forma de un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable, estéril o con dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluya adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % de 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra ya sea como bolo i.v. o mediante infusión i.v. durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular:

La siguiente solución o suspensión se puede preparar para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto de la invención insoluble en agua, deseado; 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica; 4 mg/ml de Tween 80; 9 mg/ml de cloruro sódico; 9 mg/ml de alcohol bencílico.

15 Cápsulas de cubierta dura:

Un gran número de cápsulas unitarias se preparan rellenando cápsulas convencionales de gelatina dura de dos piezas cada una con 100 mg de del compuesto de la invención deseado, en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y que 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda:

20 Una mezcla del compuesto de la invención deseado en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, se prepara y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El compuesto de la invención deseado se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

25 Comprimidos:

Un gran número de comprimidos se preparan mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación es de 100 mg del compuesto de la invención deseado, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad, o retardar la absorción, se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados.

Soluciono suspensión para aplicación tópica al ojo (gotas oculares):

Una formulación estéril se puede preparar con 100 mg del compuesto deseado de la invención como un polvo liofilizado reconstituido en 5 ml de solución salina estéril. Como conservante se puede usar, cloruro de benzalconio, timerosal, nitrato fenilmercurio, o similares en un intervalo de aproximadamente un 0,001 % a un 1 % en peso.

35 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Pharma AG Bayer Intellectual Property GmbH

40 <120> Benzotienil-pirrolotriazinas sustituidas y usos de las mismas

<130> BHC 11 1 044

<160> 8

45 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 165

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> VEGF-A

ES 2 570 862 T3

<400> 1

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys
 1 5 10 15

Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu
 20 25 30

Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys
 35 40 45

Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu
 50 55 60

Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile
 65 70 75 80

Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe
 85 90 95

Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg
 100 105 110

Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe
 115 120 125

Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser
 130 135 140

Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Cys
 145 150 155 160

Asp Lys Pro Arg Arg
 165

5 <210> 2
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> FGF-2

<400> 2

ES 2 570 862 T3

Ala Pro Ala Leu Pro Glu Asp Gly Gly Ser Gly Ala Phe Pro Pro Gly
 1 5 10 15

His Phe Lys Asp Pro Lys Arg Leu Tyr Cys Lys Asn Gly Gly Phe Phe
 20 25 30

Leu Arg Ile His Pro Asp Gly Arg Val Asp Gly Val Arg Glu Lys Ser
 35 40 45

Asp Pro His Ile Lys Leu Gln Leu Gln Ala Glu Glu Arg Gly Val Val
 50 55 60

Ser Ile Lys Gly Val Cys Ala Asn Arg Tyr Leu Ala Met Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Gly Arg Leu Leu Ala Ser Lys Cys Val Thr Asp Glu Cys Phe Phe Phe
 85 90 95

Glu Arg Leu Glu Ser Asn Asn Tyr Asn Thr Tyr Arg Ser Arg Lys Tyr
 100 105 110

Thr Ser Trp Tyr Val Ala Leu Lys Arg Thr Gly Gln Tyr Lys Leu Gly
 115 120 125

Ser Lys Thr Gly Pro Gly Gln Lys Ala Ile Leu Phe Leu Pro Met Ser
 130 135 140

Ala Lys Ser
 145

5 <210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> sustrato peptídico

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = biotina-ácido 6-amino-hexanoico-Alanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDACIÓN

20 <400> 3

Xaa Ala Glu Glu Glu Tyr Phe Phe Leu Phe Ala Lys Lys Lys
 1 5 10

ES 2 570 862 T3

<210> 4
 <211> 118
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> 4E-BP1
 10 <400> 4

 Met Ser Gly Gly Ser Ser Cys Ser Gln Thr Pro Ser Arg Ala Ile Pro
 1 5 10 15

 Ala Thr Arg Arg Val Val Leu Gly Asp Gly Val Gln Leu Pro Pro Gly
 20 25 30

 Asp Tyr Ser Thr Thr Pro Gly Gly Thr Leu Phe Ser Thr Thr Pro Gly
 35 40 45

 Gly Thr Arg Ile Ile Tyr Asp Arg Lys Phe Leu Met Glu Cys Arg Asn
 50 55 60

 Ser Pro Val Thr Lys Thr Pro Pro Arg Asp Leu Pro Thr Ile Pro Gly
 65 70 75 80

 Val Thr Ser Pro Ser Ser Asp Glu Pro Pro Met Glu Ala Ser Gln Ser
 85 90 95

 His Leu Arg Asn Ser Pro Glu Asp Lys Arg Ala Gly Gly Glu Glu Ser
 100 105 110

 Gln Phe Glu Met Asp Ile
 115

 <210> 5
 15 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Proteína de fusión de FGF-R1

 <400> 5

ES 2 570 862 T3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Pro Met Gly His
210 215 220

His His His His His Gly Arg Arg Arg Ala Ser Val Ala Ala Gly Ile
225 230 235 240

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro Gly Leu Asp Gly Ile Tyr Ala Arg Gly
 245 250 255

Ile Gln Ala Ser Met Gly Ala Arg Gly Arg Leu Gln Gly Thr Lys Lys
 260 265 270

Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys Leu Ala Lys Ser Ile
 275 280 285

Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp Ser Ser Ala Ser Met
 290 295 300

Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser Ser Ser Gly
 305 310 315 320

Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Leu
 325 330 335

Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly
 340 345 350

Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile Gly Leu Asp
 355 360 365

Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys
 370 375 380

Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser Glu Met Glu
 385 390 395 400

Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly
 405 410 415

Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser
 420 425 430

Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu
 435 440 445

Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln Leu Ser Ser
 450 455 460

Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr
 465 470 475 480

Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val

ES 2 570 862 T3

				485						490						495
Leu	Val	Thr	Glu	Asp	Asn	Val	Met	Lys	Ile	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	
			500					505					510			
Arg	Asp	Ile	His	His	Ile	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Lys	Thr	Thr	Asn	Gly	Arg	
		515					520					525				
Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Pro	Val	Glu	
	530					535					540					
Glu	Leu	Phe	Lys	Leu	Leu	Lys	Glu	Gly	His	Arg	Met	Asp	Lys	Pro	Ser	
545					550					555					560	
Asn	Cys	Thr	Asn	Glu	Leu	Tyr	Met	Met	Met	Asp	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	
				565					570					575		
Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	
			580					585					590			
Leu	Gly	Gly	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Arg	Asp	Cys	Trp	His	Ala	Val	Pro	
		595					600					605				
Ser	Gln	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Leu	Val	Glu	Asp	Leu	Asp	Arg	Ile	
	610					615					620					
Val	Ala	Leu	Thr	Ser	Asn	Gln	Glu	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	Met	Pro	Leu	
625					630					635					640	
Asp	Gln	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	Pro	Asp	Thr	Arg	Ser	Ser	Thr	Cys	Ser	
				645					650					655		
Ser	Gly	Glu	Asp	Ser	Val	Phe	Ser	His	Glu	Pro	Leu	Pro	Glu	Glu	Pro	
			660					665					670			
Cys	Leu	Pro	Arg	His	Pro	Ala	Gln	Leu	Ala	Asn	Gly	Gly	Leu	Lys	Arg	
		675					680					685				

Arg

<210> 6
 <211> 1427
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> FRAP1

10

<400> 6

ES 2 570 862 T3

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Thr Met Leu Ala Glu
225 230 235 240

Phe Met Glu His Ser Asp Lys Gly Pro Leu Pro Leu Arg Asp Asp Asn

ES 2 570 862 T3

Trp Trp Glu Arg Leu Gln Gly Cys Gln Arg Ile Val Glu Asp Trp Gln
500 505 510

Lys Ile Leu Met Val Arg Ser Leu Val Val Ser Pro His Glu Asp Met
515 520 525

Arg Thr Trp Leu Lys Tyr Ala Ser Leu Cys Gly Lys Ser Gly Arg Leu
530 535 540

Ala Leu Ala His Lys Thr Leu Val Leu Leu Leu Gly Val Asp Pro Ser
545 550 555 560

Arg Gln Leu Asp His Pro Leu Pro Thr Val His Pro Gln Val Thr Tyr
565 570 575

Ala Tyr Met Lys Asn Met Trp Lys Ser Ala Arg Lys Ile Asp Ala Phe
580 585 590

Gln His Met Gln His Phe Val Gln Thr Met Gln Gln Gln Ala Gln His
595 600 605

Ala Ile Ala Thr Glu Asp Gln Gln His Lys Gln Glu Leu His Lys Leu
610 615 620

Met Ala Arg Cys Phe Leu Lys Leu Gly Glu Trp Gln Leu Asn Leu Gln
625 630 635 640

Gly Ile Asn Glu Ser Thr Ile Pro Lys Val Leu Gln Tyr Tyr Ser Ala
645 650 655

Ala Thr Glu His Asp Arg Ser Trp Tyr Lys Ala Trp His Ala Trp Ala
660 665 670

Val Met Asn Phe Glu Ala Val Leu His Tyr Lys His Gln Asn Gln Ala
675 680 685

Arg Asp Glu Lys Lys Lys Leu Arg His Ala Ser Gly Ala Asn Ile Thr
690 695 700

Asn Ala Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala
705 710 715 720

Ser Thr Glu Gly Ser Asn Ser Glu Ser Glu Ala Glu Ser Thr Glu Asn
725 730 735

Ser Pro Thr Pro Ser Pro Leu Gln Lys Lys Val Thr Glu Asp Leu Ser
740 745 750

ES 2 570 862 T3

Lys Thr Leu Leu Met Tyr Thr Val Pro Ala Val Gln Gly Phe Phe Arg
 755 760 765
 Ser Ile Ser Leu Ser Arg Gly Asn Asn Leu Gln Asp Thr Leu Arg Val
 770 775 780
 Leu Thr Leu Trp Phe Asp Tyr Gly His Trp Pro Asp Val Asn Glu Ala
 785 790 795 800
 Leu Val Glu Gly Val Lys Ala Ile Gln Ile Asp Thr Trp Leu Gln Val
 805 810 815
 Ile Pro Gln Leu Ile Ala Arg Ile Asp Thr Pro Arg Pro Leu Val Gly
 820 825 830
 Arg Leu Ile His Gln Leu Leu Thr Asp Ile Gly Arg Tyr His Pro Gln
 835 840 845
 Ala Leu Ile Tyr Pro Leu Thr Val Ala Ser Lys Ser Thr Thr Thr Ala
 850 855 860
 Arg His Asn Ala Ala Asn Lys Ile Leu Lys Asn Met Cys Glu His Ser
 865 870 875 880
 Asn Thr Leu Val Gln Gln Ala Met Met Val Ser Glu Glu Leu Ile Arg
 885 890 895
 Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala
 900 905 910
 Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val
 915 920 925
 Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys
 930 935 940
 Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln
 945 950 955 960
 Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr
 965 970 975
 Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Gln
 980 985 990
 Leu Pro Gln Leu Thr Ser Leu Glu Leu Gln Tyr Val Ser Pro Lys Leu
 995 1000 1005

ES 2 570 862 T3

Leu Met Cys Arg Asp Leu Glu Leu Ala Val Pro Gly Thr Tyr Asp
 1010 1015 1020

 Pro Asn Gln Pro Ile Ile Arg Ile Gln Ser Ile Ala Pro Ser Leu
 1025 1030 1035

 Gln Val Ile Thr Ser Lys Gln Arg Pro Arg Lys Leu Thr Leu Met
 1040 1045 1050

 Gly Ser Asn Gly His Glu Phe Val Phe Leu Leu Lys Gly His Glu
 1055 1060 1065

 Asp Leu Arg Gln Asp Glu Arg Val Met Gln Leu Phe Gly Leu Val
 1070 1075 1080

 Asn Thr Leu Leu Ala Asn Asp Pro Thr Ser Leu Arg Lys Asn Leu
 1085 1090 1095

 Ser Ile Gln Arg Tyr Ala Val Ile Pro Leu Ser Thr Asn Ser Gly
 1100 1105 1110

 Leu Ile Gly Trp Val Pro His Cys Asp Thr Leu His Ala Leu Ile
 1115 1120 1125

 Arg Asp Tyr Arg Glu Lys Lys Lys Ile Leu Leu Asn Ile Glu His
 1130 1135 1140

 Arg Ile Met Leu Arg Met Ala Pro Asp Tyr Asp His Leu Thr Leu
 1145 1150 1155

 Met Gln Lys Val Glu Val Phe Glu His Ala Val Asn Asn Thr Ala
 1160 1165 1170

 Gly Asp Asp Leu Ala Lys Leu Leu Trp Leu Lys Ser Pro Ser Ser
 1175 1180 1185

 Glu Val Trp Phe Asp Arg Arg Thr Asn Tyr Thr Arg Ser Leu Ala
 1190 1195 1200

 Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His
 1205 1210 1215

 Pro Ser Asn Leu Met Leu Asp Arg Leu Ser Gly Lys Ile Leu His
 1220 1225 1230

 Ile Asp Phe Gly Asp Cys Phe Glu Val Ala Met Thr Arg Glu Lys

ES 2 570 862 T3

1235						1240						1245			
Phe	Pro	Glu	Lys	Ile	Pro	Phe	Arg	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Asn	
1250						1255					1260				
Ala	Met	Glu	Val	Thr	Gly	Leu	Asp	Gly	Asn	Tyr	Arg	Ile	Thr	Cys	
1265						1270					1275				
His	Thr	Val	Met	Glu	Val	Leu	Arg	Glu	His	Lys	Asp	Ser	Val	Met	
1280						1285					1290				
Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Phe	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Leu	Asn	Trp	Arg	
1295						1300					1305				
Leu	Met	Asp	Thr	Asn	Thr	Lys	Gly	Asn	Lys	Arg	Ser	Arg	Thr	Arg	
1310						1315					1320				
Thr	Asp	Ser	Tyr	Ser	Ala	Gly	Gln	Ser	Val	Glu	Ile	Leu	Asp	Gly	
1325						1330					1335				
Val	Glu	Leu	Gly	Glu	Pro	Ala	His	Lys	Lys	Thr	Gly	Thr	Thr	Val	
1340						1345					1350				
Pro	Glu	Ser	Ile	His	Ser	Phe	Ile	Gly	Asp	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	
1355						1360					1365				
Glu	Ala	Leu	Asn	Lys	Lys	Ala	Ile	Gln	Ile	Ile	Asn	Arg	Val	Arg	
1370						1375					1380				
Asp	Lys	Leu	Thr	Gly	Arg	Asp	Phe	Ser	His	Asp	Asp	Thr	Leu	Asp	
1385						1390					1395				
Val	Pro	Thr	Gln	Val	Glu	Leu	Leu	Ile	Lys	Gln	Ala	Thr	Ser	His	
1400						1405					1410				
Glu	Asn	Leu	Cys	Gln	Cys	Tyr	Ile	Gly	Trp	Cys	Pro	Phe	Trp		
1415						1420					1425				

<210> 7
 <211> 655
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de fusión de FGF-R3

<400> 7

5

10

ES 2 570 862 T3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160
Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Pro Met Gly His
210 215 220
His His His His His Gly Arg Asp Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly
225 230 235 240
Pro Leu Ala Met Val Arg Leu Arg Ser Pro Pro Lys Lys Gly Leu Gly
245 250 255
Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg Phe Pro Leu Lys Arg Gln Val

ES 2 570 862 T3

			260					265					270			
Ser	Leu	Glu	Ser	Asn	Ala	Ser	Met	Ser	Ser	Asn	Thr	Pro	Leu	Val	Arg	
		275					280					285				
Ile	Ala	Arg	Leu	Ser	Ser	Gly	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Ala	Asn	Val	Ser	
	290					295					300					
Glu	Leu	Glu	Leu	Pro	Ala	Asp	Pro	Lys	Trp	Glu	Leu	Ser	Arg	Ala	Arg	
305					310					315					320	
Leu	Thr	Leu	Gly	Lys	Pro	Leu	Gly	Glu	Gly	Cys	Phe	Gly	Gln	Val	Val	
				325					330					335		
Met	Ala	Glu	Ala	Ile	Gly	Ile	Asp	Lys	Asp	Arg	Ala	Ala	Lys	Pro	Val	
			340					345						350		
Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Asp	Asp	Ala	Thr	Asp	Lys	Asp	Leu	
		355					360						365			
Ser	Asp	Leu	Val	Ser	Glu	Met	Glu	Met	Met	Lys	Met	Ile	Gly	Lys	His	
	370					375					380					
Lys	Asn	Ile	Ile	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Gln	Gly	Gly	Pro	Leu	
385					390					395					400	
Tyr	Val	Leu	Val	Glu	Tyr	Ala	Ala	Lys	Gly	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe	Leu	
				405					410					415		
Arg	Ala	Arg	Arg	Pro	Pro	Gly	Leu	Asp	Tyr	Ser	Phe	Asp	Thr	Cys	Lys	
				420				425					430			
Pro	Pro	Glu	Glu	Gln	Leu	Thr	Phe	Lys	Asp	Leu	Val	Ser	Cys	Ala	Tyr	
		435					440						445			
Gln	Val	Ala	Arg	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gln	Lys	Cys	Ile	His	
	450					455					460					
Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Thr	Glu	Asp	Asn	Val	Met	
465					470					475					480	
Lys	Ile	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Val	His	Asn	Leu	Asp	Tyr	
				485					490					495		
Tyr	Lys	Lys	Thr	Thr	Asn	Gly	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	
			500					505					510			

ES 2 570 862 T3

Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
 515 520 525
 Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr
 530 535 540
 Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His
 545 550 555 560
 Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr His Asp Leu Tyr Met Ile Met
 565 570 575
 Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln
 580 585 590
 Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Val Leu Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu
 595 600 605
 Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln
 610 615 620
 Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ala His
 625 630 635 640
 Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser Ser Gly Gly Ser Arg Thr
 645 650 655

<210> 8
 <211> 676
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de fusión de FGF-R4

<400> 8

5

10

ES 2 570 862 T3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

ES 2 570 862 T3

Ala Gly Leu Val Ser Leu Asp Leu Pro Leu Asp Pro Leu Trp Glu Phe
 325 330 335

Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe
 340 345 350

Gly Gln Val Val Arg Ala Glu Ala Phe Gly Met Asp Pro Ala Arg Pro
 355 360 365

Asp Gln Ala Ser Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asn Ala Ser
 370 375 380

Asp Lys Asp Leu Ala Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Val Met Lys Leu
 385 390 395 400

Ile Gly Arg His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Val Cys Thr Gln
 405 410 415

Glu Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Cys Ala Ala Lys Gly Asn Leu
 420 425 430

Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Pro Asp Leu Ser Pro
 435 440 445

Asp Gly Pro Arg Ser Ser Glu Gly Pro Leu Ser Phe Pro Val Leu Val
 450 455 460

Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Gln Tyr Leu Glu Ser Arg
 465 470 475 480

Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu
 485 490 495

Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val His
 500 505 510

His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Ser Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys
 515 520 525

Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser
 530 535 540

Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly
 545 550 555 560

Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Ser Leu Leu
 565 570 575

ES 2 570 862 T3

Arg Glu Gly His Arg Met Asp Arg Pro Pro His Cys Pro Pro Glu Leu
580 585 590

Tyr Gly Leu Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser Gln Arg Pro
595 600 605

Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Ala Leu Asp Lys Val Leu Leu Ala Val
610 615 620

Ser Glu Glu Tyr Leu Asp Leu Arg Leu Thr Phe Gly Pro Tyr Ser Pro
625 630 635 640

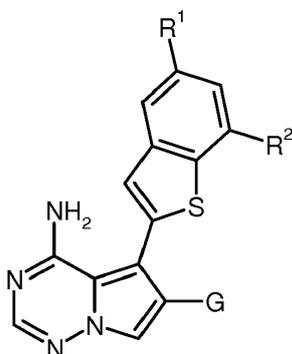
Ser Gly Gly Asp Ala Ser Ser Thr Cys Ser Ser Ser Asp Ser Val Phe
645 650 655

Ser His Asp Pro Leu Pro Leu Gly Ser Ser Ser Phe Pro Phe Gly Ser
660 665 670

Gly Val Gln Thr
675

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que

5 R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,
R² es hidrógeno o metoxi,
con la condición de que al menos uno de R¹ y R² sea distinto de hidrógeno,

y

10 G representa el grupo -CH₂-OR³, -C(=O)-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ o -C(=O)-NR⁴R⁶, en los que
R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo,
alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), pirrolidino, piperidino, morfolino,
aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o hasta tres átomos de flúor,
R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
15 R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄),
alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
alquilcarbonilamino (C₁-C₄) o hasta tres átomos de flúor,

y

20 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

y

25 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

30 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄),
amino, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

y

35 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y
alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

o

40 R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que
están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturado, monocíclico que puede
contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷), O, S y S(O)₂, y que pueden estar
sustituido en átomos de carbono en el anillo con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente
entre el grupo que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino,

monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y aminocarbonilo, y en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, formilo, alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcoxicarbonilo (C₁-C₄),

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,
R² es hidrógeno o metoxi,
con la condición de que al menos uno de R¹ y R² sea distinto de hidrógeno,

y

10 G representa el grupo -CH₂-OR³, -C(=O)-OR³, -CH₂-NR⁴R⁶ o -C(=O)-NR⁴R⁶, en los que
R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o hasta tres átomos de flúor,
R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
15 R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

20 y
(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),
y (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
25 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

30 y
(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

35 y
(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo, amino y alquilcarbonilamino (C₁-C₄),

o

40 R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que pueden estar sustituidos en átomos de carbono en el anillo con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste
45 en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que
R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), formilo, alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcoxicarbonilo (C₁-C₄),

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

R¹ es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,
R² es metoxi, y

50 G representa el grupo -CH₂-OR³, -CH₂-NR⁴R⁵ o -C(=O)-NR⁴R⁶, en los que
R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino o aminocarbonilo,
R⁴ es hidrógeno o metilo,
R⁵ es alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que (i) dicho alquilo
55 (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo,

monoalquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o alquilcarbonilamino (C₁-C₄), y (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o aminocarbonilo,

5 R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que puede estar sustituido en átomos de carbono en el anillo con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que

10 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcoxicarbonilo (C₁-C₄),

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que

R¹ es metilo,
R² es metoxi,

15 y

G representa el grupo -CH₂-OR³ o -CH₂-NR⁴R⁵, en los que

R³ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o aminocarbonilo,

R⁴ es hidrógeno o metilo,

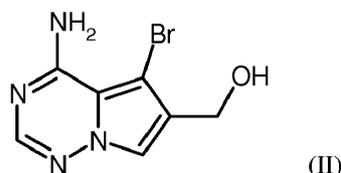
20 R⁵ es alquilo (C₁-C₄) sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo, o es acetilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,

o R⁴ y R⁵ están unidos y, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros saturado, monocíclico que puede contener un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N(R⁷) y O, y que puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo, hidroxilo o aminocarbonilo, y en el que

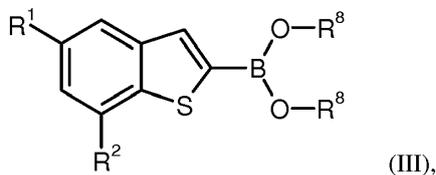
25 R⁷ es hidrógeno o acetilo,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** una 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1.2.4]triazina sustituida con 6-(hidroximetilo) de fórmula (II)



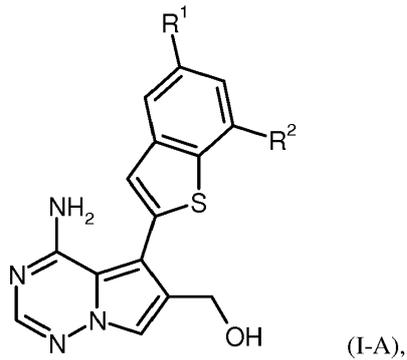
30 se acopla con un boronato de benzotiofen-2-ilo de fórmula (III)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4,
y

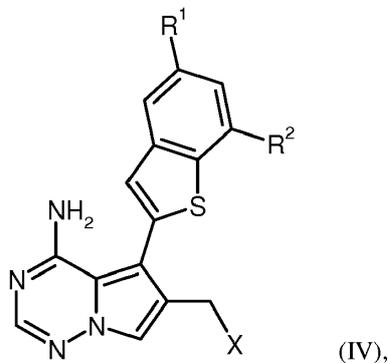
35 R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos restos de R⁸ se unen conjuntamente para formar un puente de -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- o -C(=O)-CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-,

en presencia de un catalizador de paladio y una base para producir el compuesto de fórmula (I-A)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, que opcionalmente

[A] se convierte en el derivado de 6-(halometilo) correspondiente de fórmula (IV)



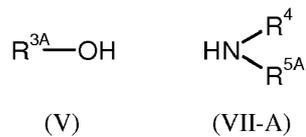
5

en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, y

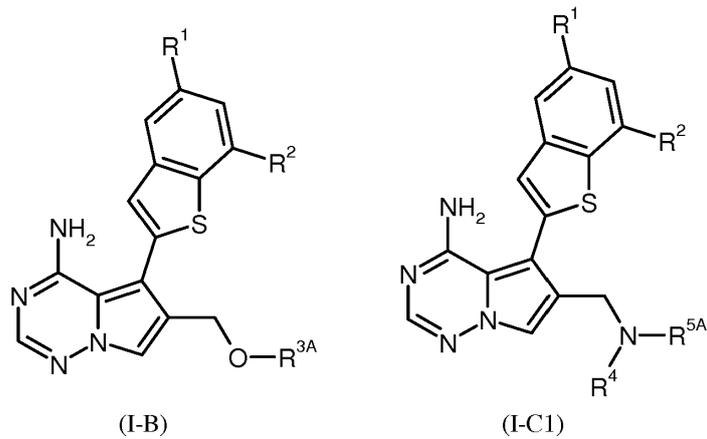
X es cloro, bromo o yodo,

10

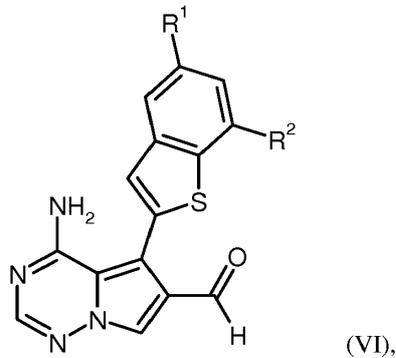
y a continuación se hace reaccionar en presencia de una base con un alcohol de fórmula (V) o con una amina de fórmula (VII-A)



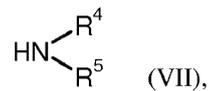
en las que R⁴ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 a 4, y R^{3A} y R^{5A} tienen el significado de R³ y R⁵, respectivamente, como se indica en la reivindicación 1 a 4, excepto para hidrógeno, para dar los compuestos diana de fórmula (I-B) y de fórmula (I-C1), respectivamente,



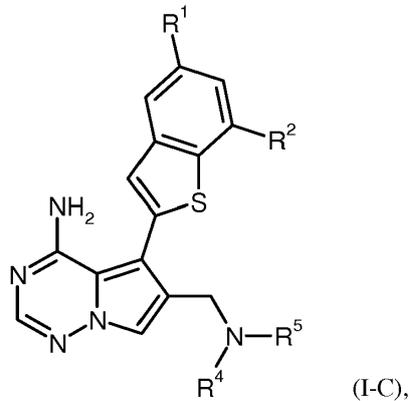
en las que R^1 , R^2 , R^{3A} , R^4 y R^{5A} tienen los significados descritos anteriormente, o [B] se oxida al aldehído de fórmula (VI)



5 en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, y a continuación se hace reaccionar con una amina de fórmula (VII)

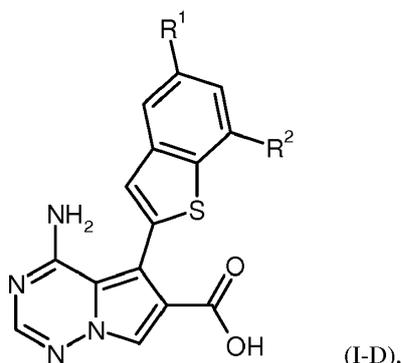


en la que R^4 y R^5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-C)

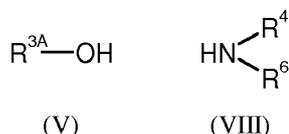


10

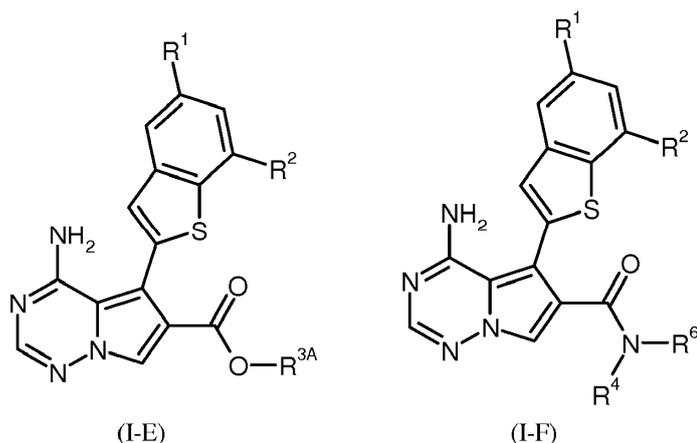
en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, o [C] se oxida al ácido carboxílico de fórmula (I-D)



en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, y a continuación se acopla con un alcohol de fórmula (V) o con una amina de fórmula (VIII)



- 5 en las que R^{3A} tiene el significado descrito anteriormente, y R^4 y R^6 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 4, en presencia de un agente de condensación para dar los compuestos diana de fórmula (I-E) y fórmula (I-F), respectivamente,



- 10 en las que R^1 , R^2 , R^{3A} , R^4 y R^6 tienen los significados descritos anteriormente,

opcionalmente seguido, cuando sea apropiado, mediante (i) separación de los compuestos de fórmula (I) obtenidos de este modo en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, y/o (ii) conversión de los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales, por tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.

- 15 6. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

7. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de cáncer y enfermedades tumorales.

- 20 8. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el uso en tratamiento y/o prevención de cáncer y enfermedades tumorales.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 25 11. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9 o 10 para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y enfermedades tumorales.