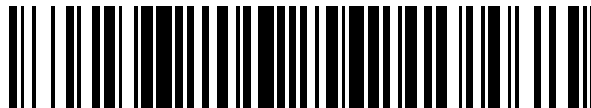


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 203**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2012 PCT/EP2012/074977**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12798738 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2791140**

54 Título: **Benzotienilo-pirrolotriazinas disustituidas y su uso como inhibidores de la FGFR cinasa**

30 Prioridad:

15.12.2011 EP 11193841

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

25.11.2016

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)**

Müllerstrasse 178

13353 Berlin , DE y

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)**

72 Inventor/es:

BROHM, DIRK;

HEROULT, MELANIE;

COLLIN, MARIE-PIERRE;

HÜBSCH, WALTER;

LOBELL, MARIO;

LUSTIG, KLEMENS;

GRÜNEWALD, SYLVIA;

BÖMER, ULF y

VÖHRINGER, VERENA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 591 203 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

Benzotienilo-pirrolotriazinas disustituidas y su uso como inhibidores de la FGFR cinasa

La presente invención se refiere a derivados de 5-(1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina novedosos que tienen actividades inhibitoras de la proteína tirosina quinasa, a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y al uso de estos compuestos o composiciones para tratar trastornos proliferativos, en particular, cáncer y enfermedades tumorales.

El cáncer es la mayor causa de muerte a nivel mundial y representó 7,6 millones de muertes (alrededor del 13% de todas las muertes) en 2008. Se prevé que las muertes por cáncer continuarán elevándose en el mundo hasta más de 11 millones en 2030 (fuente de la OMS, Hoja informativa N°. 297, febrero 2011).

Existen muchas formas en las que puede aparecer el cáncer, lo cual es una de las razones por las que su terapia es difícil. Una de las formas en que se puede producir la transformación de las células es después de una alteración genética. La terminación del proyecto del genoma humano mostró inestabilidad genómica y heterogeneidad de los genes del cáncer humano. Las recientes estrategias para identificar estas alteraciones genéticas aceleraron el proceso para descubrir el gen cancerígeno. Por ejemplo, la anomalía genética puede conducir a la sobreexpresión de proteínas, y por lo tanto a una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de proteínas de la cual deriva un número de oncoproteínas son las tirosina quinasas y en particular las tirosina quinasas receptoras (RTKs). En las últimas dos décadas, numerosas vías de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por RTK en el desarrollo celular adverso que conduce al cáncer. En los últimos años, se han obtenido resultados promisorios en la clínica con inhibidores de pequeñas moléculas selectivos de las tirosina quinasas como una nueva clase de agentes anti-tumorales [Swinney and Anthony, *Nature Rev. Drug Disc.* 10 (7), 507-519 (2011)].

Los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGFs) y sus receptores (FGFRs) forman parte de un único y diverso sistema de señalización, el cual cumple una función clave en una variedad de procesos biológicos que abarcan varios aspectos del desarrollo embrionario y la patofisiología adulta [Itoh and Ornitz, *J. Biochem.* 149 (2), 121-130 (2011)]. De una manera espacio-temporal, los FGFs estimulan a través de la unión del FGFR un amplio intervalo de funciones celulares que incluyen la migración, proliferación, diferenciación y supervivencia.

La familia de los FGF comprende 18 factores de crecimiento polipeptídico secretados que se unen a cuatro tirosina quinasas del receptor muy conservadas (FGFR-1 a -4) que se expresan en la superficie celular. Además, el FGFRF-5 puede unirse a los FGFs pero no tiene un dominio quinasa, y por lo tanto está privado de la señalización intracelular. La especificidad de la interacción del ligando/receptor es potenciada por un número de procesos de transcripción y de traducción que da lugar a múltiples isoformas por la iniciación transcripcional alternativa, el corte y empalme alternativo, y los truncamientos del terminal C. Varios proteoglicanos de sulfato heparan (por ej., syndecans) pueden ser parte del complejo FGF/FGFR e influir con fuerza en la capacidad de los FGFs para inducir las respuestas de señalización [Polanska *et al.*, *Developmental Dynamics* 238 (2), 277-293 (2009)]. Los FGFRs son receptores de la superficie celular que consisten de tres dominios de tipo inmunoglobulina extracelulares, un dominio de transmembrana de único paso, y un dominio de tirosina quinasa dimerizado intracelular. La unión del FGF le aporta a las quinasas intracelulares una íntima proximidad, permitiéndoles transfosforilarse una con otra. Se han identificado siete sitios de fosforilación (por ej. en el FGFR-1 Tyr463, Tyr583, Tyr585, Tyr653, Tyr654, Tyr730, y Tyr766).

Algunos de estos grupos de fosfotirosina actúan como sitios de acoplamiento para las moléculas de señalización corriente abajo, las cuales en sí mismas también pueden ser directamente fosforiladas por el FGFR, conduciendo a la activación de múltiples vías de transducción de señal. De este modo, la cascada de señalización MAPK está involucrada en el crecimiento y la diferenciación celular, la cascada de señalización PI3K/Akt está involucrada en la supervivencia celular y la determinación del destino de la célula, mientras que las cascadas de señalización PI3K y PKC cumplen una función en el control de la polaridad celular. Varios inhibidores de retroalimentación de la señalización del FGF han sido identificados recientemente e incluyen los miembros de las familias Spry (Sprouty) y Sef (expresión similar al FGF). Además, en ciertas condiciones, el FGFR es liberado de las membranas pre-Golgi en el citosol. El receptor y su ligando, FGF-2, son cotransportados en el núcleo mediante un mecanismo que involucra la importancia, y están comprometidos en el complejo de la proteína que se une al CREB (CBP), un coactivador transcripcional esencial y común que actúa como factor de entrada de la activación génica. Se han observado múltiples correlaciones entre la expresión inmuno-histoquímica del FGF-2, el FGFR-1 y el FGFR-2 y sus localizaciones celulares tumorales nucleares y citoplásmicas. Por ejemplo, en los adenocarcinomas de pulmón esta asociación también se encontró en el nivel nuclear, enfatizando una función activa del complejo en el núcleo [Korc and Friesel, *Curr. Cancer Drugs Targets* 5, 639-651 (2009)].

Los FGFs se expresan ampliamente tanto en los tejidos en desarrollo y adultos y cumplen importantes funciones en una variedad de procesos normales y patológicos, incluyendo el desarrollo tisular, la regeneración del tejido, angiogénesis, transformación neoplásica, migración celular, diferenciación celular, y supervivencia celular. Además, los FGFs como factores proangiogénicos han estado implicados además en el fenómeno de aparición de la resistencia a la inhibición del receptor-2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2) [Bergers and Hanahan, *Nat. Rev. Cancer* 8, 592-603 (2008)].

Los recientes perfiles oncogenómicos de las redes de señalización mostraron una importante función para la señalización del FGF aberrante en la aparición de algunos cánceres humanos [Wesche *et al.*, *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011)]. La señalización constitutiva del FGFR independiente del ligandos ha sido descripta en muchos cánceres humanos, tales como cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de ovario. Las formas mutadas del FGFR como también las traslocaciones intragénicas del FGFR han sido identificadas en malignidades tales como enfermedades mieloproliferativas. De interés, las mismas mutaciones que se descubrieron como la causa de muchos trastornos del desarrollo también se hallaron en las células tumorales (por ej., las mutaciones halladas en acondroplasia y displasia tanatofórica, las cuales causan la dimerización y de este modo la activación constitutiva del FGFR-3, también se hallan con frecuencia en el cáncer de vesícula). Una mutación que promueve la dimerización es sólo un mecanismo que puede incrementar la señalización independiente del ligando de los FGFRs. Otras mutaciones localizadas dentro o fuera del dominio quinasa de los FGFRs pueden cambiar la conformación del dominio dando lugar a las quinastas permanentemente activas.

La amplificación de la región cromosómica 8p11-12, la locación genómica del FGRF-1, es una amplificación focal común en el cáncer de pecho y se produce en aproximadamente el 10% de los cánceres de pecho, predominantemente en los cánceres positivos del receptor de estrógenos. Las amplificaciones del FGFR-1 también han sido informadas en el carcinoma escamoso de pulmón de células no pequeñas y se hallan a una baja incidencia en el cáncer de ovarios, cáncer de vesícula y rabdomiosarcoma. De manera similar, aproximadamente el 10% de los cánceres gástricos muestran la amplificación del FGFR-2, el cual está asociado con cánceres del tipo difuso, de pobre pronóstico. Además, se halló que múltiples polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) localizados en los FGFR-1 a -4 se correlacionan con un riesgo incrementado de desarrollar cánceres selectivos, o se informó que están asociados con bajo pronóstico (por ej., el alelo FGFR-4 G388R en el cáncer de pecho, cáncer de colon y adenocarcinoma de pulmón). La función directa de estos SNPs para promover el cáncer todavía es controvertida.

En síntesis, se ha realizado un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan a los FGFR-1 a -4 como dianas del cáncer importantes, y las revisiones exhaustivas han sintetizado estos hallazgos (véase, por ejemplo, Heinzele *et al.*, *Expert Opin. Ther. Targets* 15 (7), 829-846 (2011); Wesche *et al.*, *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011); Greulich and Pollock, *Trends in Molecular Medicine* 17 (5), 283-292 (2011); Haugsten *et al.*, *Mol. Cancer Res.* 8 (11), 1439-1452 (2010)]. Se han seguido varias estrategias para atenuar la señalización de los FGFR-1 a -4 aberrantes en tumores humanos incluyendo anticuerpos de bloqueo e inhibidores de pequeñas moléculas, entre otros. Actualmente un número selectivo de inhibidores del FGFR de pequeñas moléculas están en desarrollo clínico, tales como AZD-4547 (AstraZeneca) y BJJ-398 (Novartis).

No obstante los avances significativos que se han logrado en general en la terapia cancerosa en los últimos años, hay una constante necesidad de identificar nuevos compuestos anticancerosos con propiedades mejoradas, tales como mayor potencia, mayor selectividad, toxicidad reducida y/o mejor tolerancia. Por lo tanto, el problema técnico a ser resuelto de acuerdo con la presente invención puede ser visto al suministrar compuestos alternativos que tengan actividad inhibitora sobre las quinastas del FGFR, ofreciendo de este modo nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el FGFR, en particular el cáncer y otros trastornos proliferativos.

Los inhibidores de la quinasa hetero-5,6-bicíclica fusionada que portan un sustituyente heteroarilo bicíclico de 9 miembros o uno de 10 miembros han sido divulgados en los documentos WO 2007/061737-A2 y WO 2005/097800-A1, respectivamente. Se estableció que estos compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que debido a su acción inhibitora sobre las quinastas de mTOR (blanco mamífero de rapamicina) y/o el IGF-1R (receptor del factor de crecimiento del tipo insulina tipo 1). Además, las estructuras del molde hetero-5,6-bicíclico asociadas con la inhibición de las quinastas se han descrito en, entre otros, los documentos WO 01/19828-A2, WO 2007/079164-A2 y WO 2010/051043-A1.

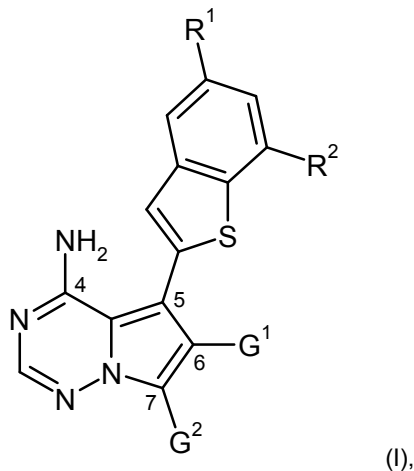
Los derivados de 4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazina con perfiles de inhibición diferentes contra un número de proteína quinastas han sido divulgados en, *inter alia*, WO 00/71129-A1, WO 2007/056170-A2, WO 2007/061882-A2, WO 2007/064932-A2, WO 2009/136966-A1, y WO 2010/126960-A1.

En los documentos WO 2005/121147-A1, WO 2007/064883-A2 y WO 2007/064931-A2, los derivados de 4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazina que contienen un grupo diarilurea sustituido en la posición 5 se describieron como que tienen actividad de inhibición del FGFR-1. Sin embargo, otras tirosinas quinastas del receptor, notablemente el VEGFR, PDGFR y Tie-2 quinastas, también son significativamente inhibidas por esta clase particular de compuesto. Como se planteó como hipótesis que esta actividad multi quinasa podría conducir a un aumento de los efectos colaterales potenciales durante el tratamiento, el objetivo de la presente invención fue identificar nuevos agentes que tengan una selectividad mejorada para las FGFR quinastas, proporcionando de este modo nuevas opciones para una terapia contra el cáncer más tolerable.

Sorprendentemente se ha hallado ahora que ciertos derivados de 4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazina que portan un residuo bentotiofen-2-ilo específicamente sustituido en la posición 5 exhiben una potente y selectiva inhibición de las FGFR quinastas, notablemente de las FGFR-1 y FGFR-3 quinastas, lo cual hace que estos compuestos sean particularmente útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer y enfermedades tumorales.

De este modo, en un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 5-(1-benzotiofen-2-il)pirrol[2,1-

f[1,2,4]triazin-4-amina 6,7-disustituidos de la fórmula general (I)



en la que

- R^1 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,
- 5 R^2 es hidrógeno o metoxi,
a condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea diferente de hidrógeno,
- G^1 representa cloro, alquilo (C_1-C_4), alcoxycarbonilo (C_1-C_4), aza-heteroarilo de 5 miembros, o el grupo $-CH_2-OR^3$, $-CH_2-NR^4R^5$ o $-C(=O)-NR^4R^6$, en la que
- R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, en la que
- 10 (i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo (C_1-C_4), amino, aminocarbonilo, mono- (C_1-C_4) -alquil-aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o hasta tres átomos de flúor,
- y
- 15 (ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y amino,
- y
- (iii) dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),
- 20 R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
- R^5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que
- 25 (i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, mono- (C_1-C_4) -alquil-aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), o cicloalquilo (C_3-C_6),
- y
- (ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y amino,
- y
- 30 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y amino,
- R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que

- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo (C₁-C₄), amino, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₆),
- y
- 5 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y amino,
- y
- 10 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y amino,
- o
- R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 7 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R⁷) y O, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que
- 15 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), formilo o alquilcarbonilo (C₁-C₄),
- y
- 20 G² representa cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), o el grupo -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹² o -CH₂-OR¹⁵, en la que
- R^{8A} and R^{8B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo y ciclobutilo,
- R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- 25 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que
- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, o di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
- y
- 30 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y amino,
- y
- 35 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y amino,
- R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que
- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, o di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
- 40 y
- (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y amino,
- y
- 45 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y amino,

o

R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹², respectivamente, se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 7 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R¹³), O, S y S(O)₂, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que

R¹³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), formilo o alquilcarbonilo (C₁-C₄),

y

R¹⁵ es alquilo (C₁-C₄),

a condición de que G¹ no sea cloro cuando G² es cloro o ciano.

Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden estar presentes además en la forma de sus sales, solvatos y/o solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con esta 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), (I-B), (I-C), (I-D) y (I-E) mencionados a continuación y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación como los productos del proceso y/o los ejemplos de realización y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales, donde los compuestos incluidos en la fórmula (I) mencionados a continuación ya no son sales, solvatos, y solvatos de las sales,

Las sales con el fin de la presente invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, véase S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19). Las sales que no son adecuadas por sí mismas para usos farmacéuticos, pero se pueden usar por ejemplo para el aislamiento y la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención, también se incluyen.

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 nafatlenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, y ácido benzoico.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también sales de bases tradicionales, tales como por ejemplo y preferentemente sales de dianal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de dianal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio), y sales de amonio que derivan de amoníaco o aminas orgánicas, tales como las que se ilustran y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitlohexilamina, dibencilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, arginina, lisina, y 1,2-etilendiamina.

Se designan solvatos en el contexto de la invención como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido por coordinación estoiquiométrica con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los cuales la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son solvatos preferentes en el contexto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden, o bien por naturaleza de los centros asimétricos o por rotación restringida, estar presentes en la forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Cualquier isómero puede estar presente en el cual el centro asimétrico esté en la configuración (R)-, (S)-, o (R,S)-.

Además se apreciará que cuando dos o más centros asimétricos están presentes en los compuestos de la invención, varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas a menudo serán posibles, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan las realizaciones preferentes. Se pretende que los estereoisómeros puros, los diastereómeros puros, los enantiómeros puros y sus mezclas, estén dentro del alcance de la invención.

Los isómeros geométricos por naturaleza de los sustituyentes alrededor de un enlace doble o un anillo pueden estar presentes en la forma cis (=Z) o trans (=E-), y ambas formas isoméricas están dentro del alcance de esta invención.

Todos los isómeros, ya sea separados, puros, parcialmente puros, o en mezcla racémica, de los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas pueden obtenerse mediante técnicas estándares conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales por procesos cromatográficos o cristalización, y los racematos se pueden separar en los respectivos enantiómeros ya sea por procesos cromatográficos sobre fases quirales o por resolución.

Además, todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos que se describieron anteriormente se incluyen de acuerdo con la presente invención.

La presente invención abarca además todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende que significa un compuesto en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente a la masa atómica que usual o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos 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 , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I and ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las cuales se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del compuesto activo en el cuerpo. Debido a la preparación y detección comparativamente fácil, especialmente los compuestos etiquetados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este fin. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad dianabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida. Estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante los procedimientos descriptos a continuación y los procedimientos que se describen en los ejemplos de trabajo, mediante el uso de las correspondientes modificaciones isotópicas de los reactivos particulares y/o los compuestos de partida en los mismos.

En el contexto de la presente invención los sustituyentes y los residuos 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 recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y ter-butilo.

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

Mono-alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena recta o ramificada que contiene 1 a 4 átomos de carbono. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, y ter-butilamino.

Di-alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena recta o ramificada idénticos o diferentes que contiene cada uno de ellos 1 a 4 átomos de carbono. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: *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*-ter-butil-*N*-metilamino.

Alquilcarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, el cual está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-]. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: acetilo, propionilo, n-butililo, iso-butililo, n-pentanoílo, y pivaloílo.

Alcoxicarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un radical alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono el cual está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-]. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilo; y etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, y ter-butoxicarbonilo.

Mono-alquilaminocarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino, el cual está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-] y el cual tiene un sustituyente alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, y *ter*-butilaminocarbonilo.

Di-alquilaminocarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) en el contexto de la invención representa un grupo amino, el cual está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-] y el cual tiene dos sustituyentes alquilo de cadena recta o ramificada idénticos o diferentes que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Puede mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: *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-ter*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

Cicloalquilo (C₃-C₆) en el contexto de la invención representa un carbociclo monocíclico, saturado que tiene 3 a 6 átomos de carbono. Puede mencionarse a modo de ejemplo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Se prefieren ciclopropilo y ciclobutilo.

5 Heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros en el contexto de la invención representan un heterociclo monocíclico, saturado con 4 a 7 o, respectivamente, 4 a 6 átomos del anillo en total, el cual contiene uno o más heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de las series N, O, S y S(O)₂, y el cual puede estar unido mediante un átomo de carbono del anillo o mediante un átomo de nitrógeno del anillo (si está presente). Se prefiere el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente otro heteroátomo del anillo de las series N, O o S(O)₂. Se prefiere particularmente el heterocicloalquilo de 5 o 6
 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente otro heteroátomo del anillo de las series N u O. Puede mencionarse a modo de ejemplo: azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, tetrahydrofuranilo, tianilo, 1,1-dioxotiolanilo, 1,2-oxazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-oxazinanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, azepano, 1,4-diazepano, y 1,4-oxazepano. Se prefieren azetidino, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, 1,2-oxazolidino, 1,3-oxazolidino, piperidino, piperazino, 1,2-oxazinanilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo. Se prefieren particularmente pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolinilo.

20 Azaheteroarilo de 5 miembros en el contexto de la invención representa un radical heterocíclico aromático (heteroaromático) que tiene 5 átomos del anillo en total, el cual contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente uno o dos otros heteroátomos del anillo de la serie N, O y/o S, y el cual está unido mediante un átomo de carbono del anillo u opcionalmente mediante un átomo de nitrógeno del anillo (cuando lo permite la valencia). Se prefiere el azaheteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno del anillo y uno o dos otros heteroátomos del anillo de la serie N y/u O. Puede mencionarse a modo de ejemplo: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Se prefieren pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo.

25 Un sustituyente oxo en el contexto de la invención represente un átomo de oxígeno, el cual está unido a un átomo de carbono mediante un enlace doble.

30 En el contexto de la presente invención, para todos los radicales que aparecen varias veces, su significado es independiente uno de otro. Si los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden ser mono- o poli-sustituido, a menos que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución con uno o con dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Se prefiere particularmente la sustitución con uno o con dos sustituyentes idénticos o diferentes.

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

- R¹ es cloro, metilo o metoxi,
 R² es hidrógeno o metoxi,
 35 G¹ representa cloro, alquilo (C₁-C₄), alcocarbonilo (C₁-C₄) o azaheteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, o representa el grupo -CH₂-OR³ o -CH₂-NR⁴R⁵, en la que
 R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 40 en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcocarbonilo (C₁-C₄), amino, aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) 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 5 o 6 miembros, en la que
 45 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxicarbonilo, o cicloalquilo (C₃-C₆),
 y
 (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,
 o
 50 R⁴ y R⁵ se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R⁷) y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de

carbono del anillo con oxo o hidroxilo, y en la que

R^7 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

y

G^2 representa cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), o el grupo $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ o $-CH_2-OR^{15}$, en la que

R^{8A} and R^{8B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), y ciclopropilo,

R^9 es hidrógeno o metilo,

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo,

y

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

R^{11} es hidrógeno o metilo,

R^{12} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

y

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

o

R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} , respectivamente, se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de $N(R^{13})$, O, S y $S(O)_2$, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que

R^{13} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, formilo o alquilcarbonilo (C_1-C_4),

y

R^{15} es metilo o etilo,

a condición de que G^1 no sea cloro cuando G^2 es cloro o ciano.

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

R^1 es metilo,

R^2 es metoxi,

G^1 representa metilo, oxazol-5-ilo o el grupo $-CH_2-OR^3$ o $-CH_2-NR^4R^5$, en la que

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo o ciclobutilo,

en la que dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, amino, aminocarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo o hasta tres átomos de flúor,

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo,

R^5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,

en la que dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxycarbonilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

o

R⁴ y R⁵ se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de NH y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo,

y

G² representa metilo o el grupo -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰ o -C(=O)-NR¹¹R¹², en la que

R^{8A} y R^{8B} son independientemente hidrógeno o metilo,

R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo, en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo,

R¹¹ es hidrógeno o metilo,

R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo, en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

o

R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹², respectivamente, se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R¹³), O, y S(O)₂, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo, oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en la que

R¹³ es hidrógeno, formilo o acetilo.

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

R¹ es metilo,

y

R² es metoxi.

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

G¹ representa el grupo -CH₂-OR³, en la que

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, amino, aminocarbonilo o hasta tres átomos de flúor.

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

G¹ representa el grupo -CH₂-NR⁴R⁵, en la que

R⁴ es hidrógeno o metilo,

R⁵ es alquilo (C₁-C₄), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,

en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

o

R⁴ y R⁵ se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de NH y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo.

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

G² representa el grupo -CH₂-NR⁹R¹⁰, en la que

R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ es acetilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,

o

5 R⁹ y R¹⁰ se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R¹³) y O, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, oxo y amino, y en la que

R¹³ es hidrógeno, formilo o acetilo.

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

G² representa el grupo -C(=O)-NR¹¹R¹², en la que

R¹¹ es hidrógeno,

R¹² es alquilo (C₁-C₄) o 2-oxopirrolidin-3-ilo,

en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

15 o

R¹¹ y R¹² se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de NH y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo.

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

R¹ es metilo,

R² es metoxi,

G¹ representa el grupo -CH₂-OR³, en la que

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

y

G² representa el grupo -CH₂-NR⁹R¹⁰ o -C(=O)-NR¹¹R¹², en la que

R⁹ es hidrógeno,

R¹⁰ es 2-oxopirrolidin-3-ilo,

30 o

R⁹ y R¹⁰ se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo o 4-acetilpiperazin-1-ilo.

R¹¹ es hidrógeno,

R¹² es 2-oxopirrolidin-3-ilo,

35 o

R¹¹ y R¹² se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo o 3-oxopiperazin-1-ilo.

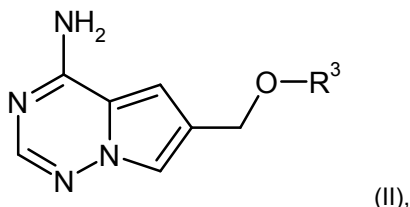
40 Las definiciones de los residuos indicados específicamente en las combinaciones respectivas o las combinaciones preferentes de los residuos también se reemplazan según se desee por las definiciones de los residuos de otras combinaciones, sin importar las combinaciones particulares indicadas para los residuos. Las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes antes mencionados son particularmente preferentes.

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar a través de varias vías de síntesis, las cuales están regidas esencialmente por la naturaleza de los grupos G¹ y G² particulares que han sido elegidos (véase las

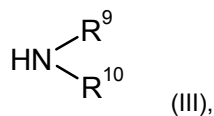
definiciones anteriores).

De este modo, en otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la presente fórmula general (I), caracterizada porque

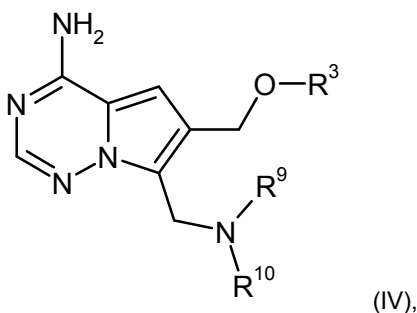
[A] una 4-aminopirrololo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II)



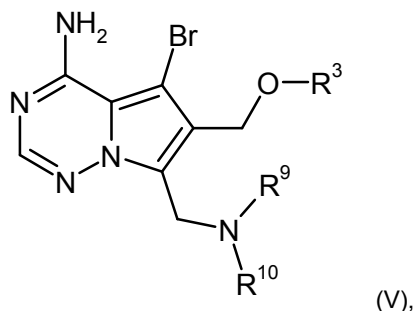
en la que R³ tiene el significado que se describió anteriormente,
se hace reaccionar primero con formaldehído y una amina de fórmula (III)



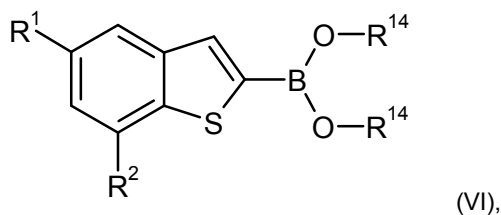
10 en la que R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se describieron anteriormente,
en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R³, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se describieron anteriormente,
posteriormente se brominan a un compuesto de fórmula (V)



15 en la que R³, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se describieron anteriormente,
y posteriormente se acoplan con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)

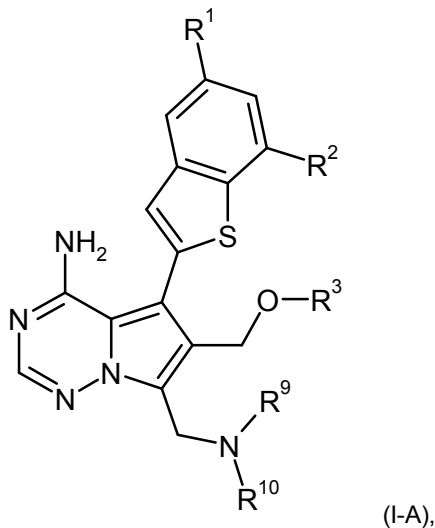


en la que R¹ y R² tienen los significados que se describieron anteriormente,

y

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos residuos R¹⁴ se enlazan juntos para formar un puente -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- o -C(=O)-CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-,

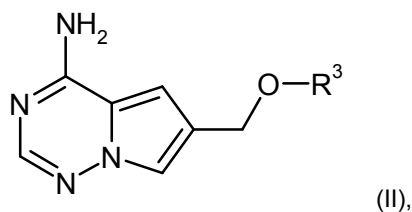
5 en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-A)



en la que R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se describieron anteriormente,

o

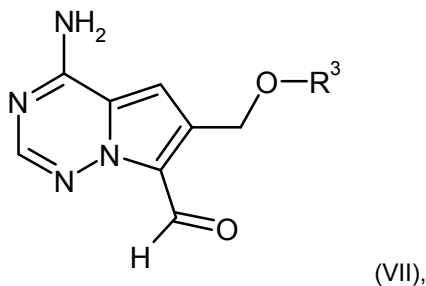
[B] una 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II)



10

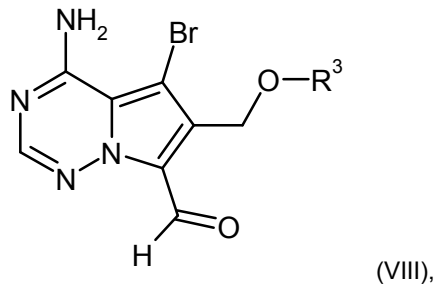
en la que R³ tiene el significado que se describió anteriormente,

se formula primero con N,N-dimetilformamida en presencia de cloruro de fosforilo a un aldehído de fórmula (VII)

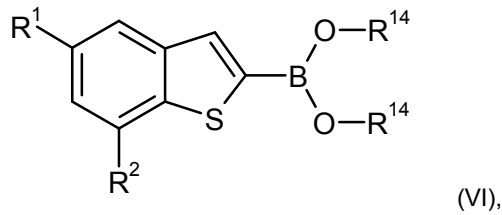


en la que R³ tiene el significado que se describió anteriormente,

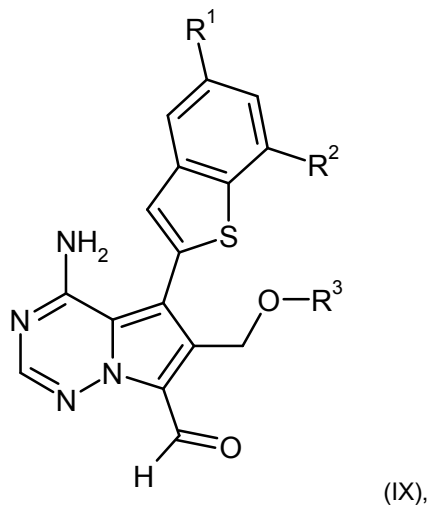
15 posteriormente se bromina a un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R³ tiene el significado que se describió anteriormente,
y posteriormente se acopla con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)

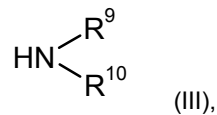


5 en la que R¹, R² y R¹⁴ tienen los significados que se describieron anteriormente,
en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (IX)

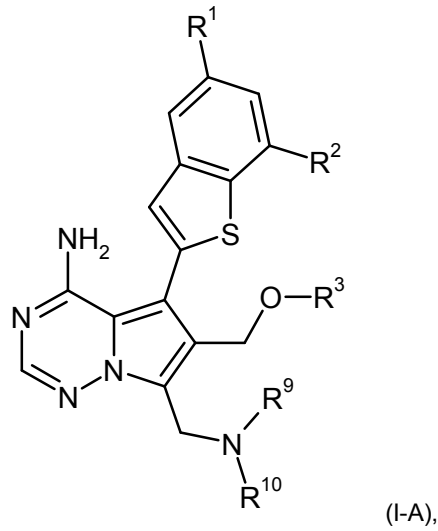


en la que R¹, R² y R³ tienen los significados que se describieron anteriormente,
el cual posteriormente o bien

10 [B-1] se hace reaccionar con una amina de fórmula (III)



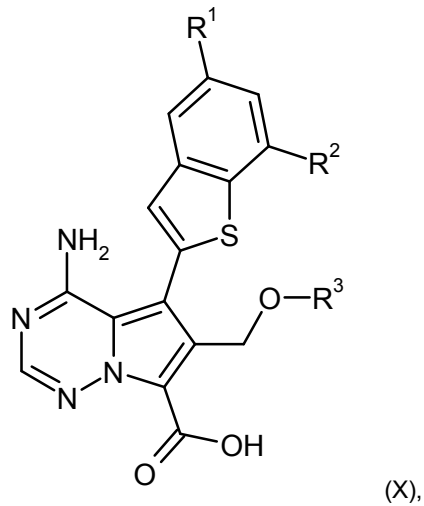
en la que R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se describieron anteriormente,
en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-A)



en la que R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se describieron anteriormente,

o

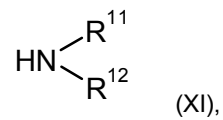
[B-2] se oxida a un ácido carboxílico de fórmula (X)



5

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados que se describieron anteriormente,

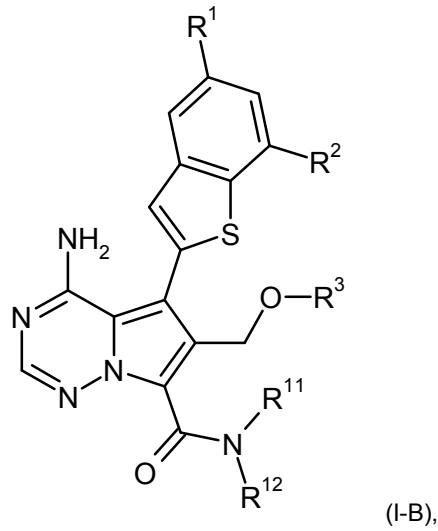
y finalmente se acopla con una amina de fórmula (XI)



en la que R¹¹ y R¹² tienen los significados que se describieron anteriormente,

10

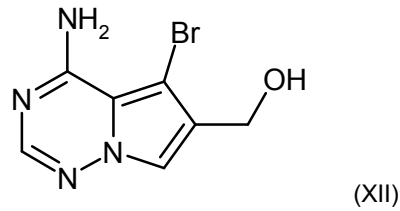
en presencia de un agente de condensación para dar el compuesto diana de fórmula (I-B)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} y R^{12} tienen los significados que se describieron anteriormente,

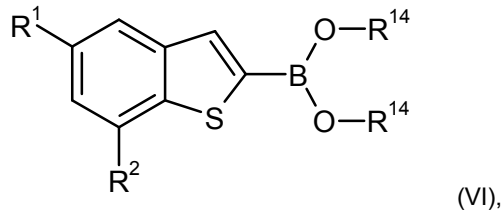
o

[C] una 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (XII)



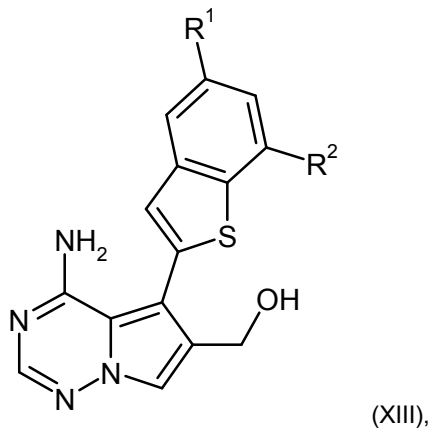
5

se acopla primero con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)



en la que R^1 , R^2 y R^{14} tienen los significados que se describieron anteriormente,

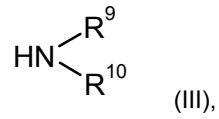
en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (XIII)



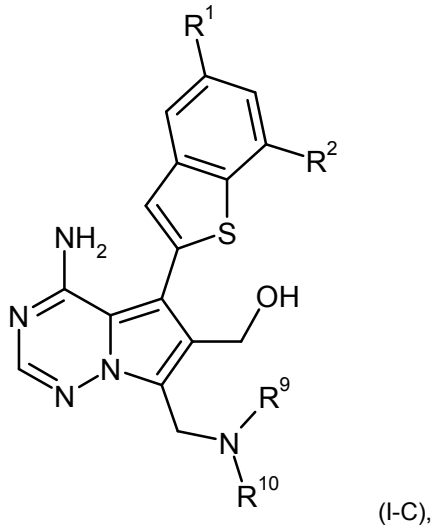
10

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

y posteriormente se hace reaccionar con formaldehído y una amina de fórmula (III)



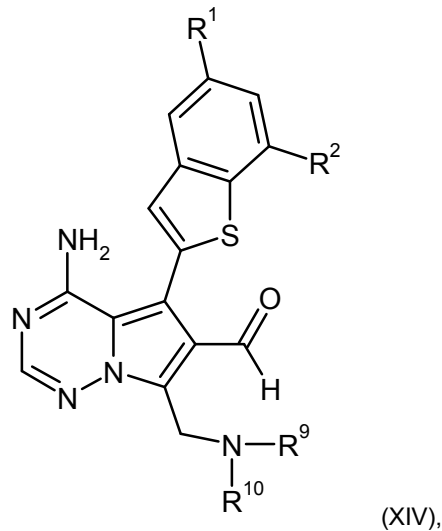
en la que R^9 y R^{10} tienen los significados que se describieron anteriormente, en presencia de un ácido para dar el compuesto de fórmula (I-C)



5

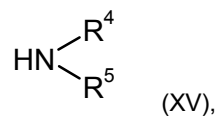
en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se describieron anteriormente, el cual posteriormente o bien

[C-1] se oxida a un aldehído de fórmula (XIV)



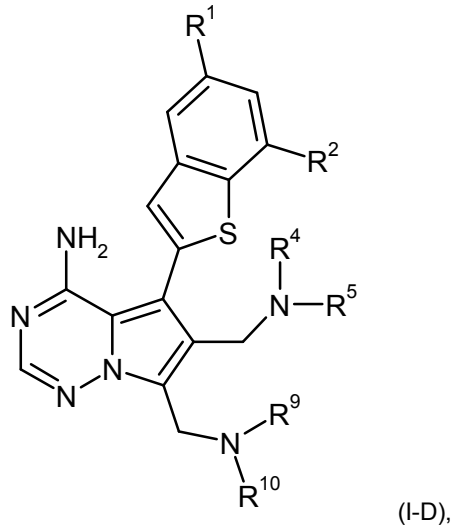
10

en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se describieron anteriormente, y se trata con una amina de fórmula (XV)



en la que R^4 y R^5 tienen los significados que se describieron anteriormente,

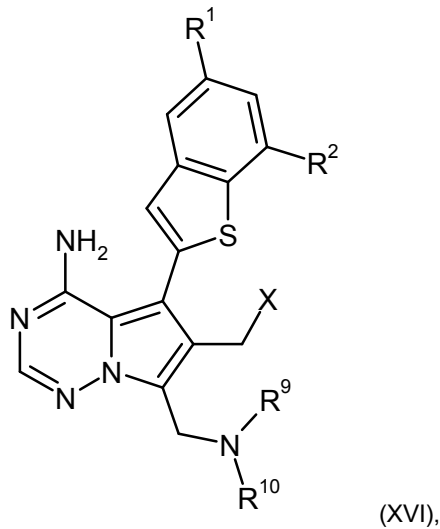
en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-D)



en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se describieron anteriormente,

o

5 [C-2] se convierte en el correspondiente derivado 6-(halometilo) de fórmula (XVI)

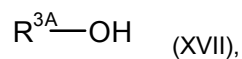


en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se describieron anteriormente,

y

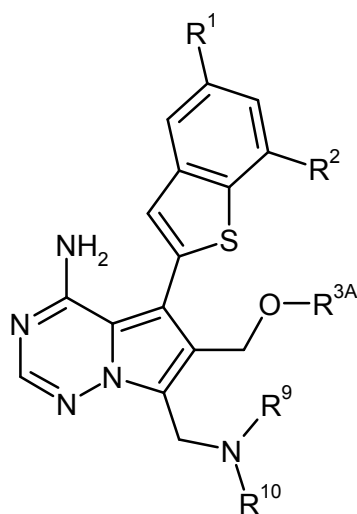
X es cloro, bromo o yodo,

10 y se trata con un alcohol de fórmula (XVII)



en la que R^{3A} tiene el significado de R^3 como se describió anteriormente salvo hidrógeno,

en presencia de una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-E)



(I-E),

en la que R^1 , R^2 , R^{3A} , R^9 y R^{10} tienen los significados que se describieron anteriormente, seguido opcionalmente, donde sea apropiado, por (i) separación de los compuestos de fórmula (I) obtenidos de este modo en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) conversión los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante el tratamiento con los correspondientes solventes y/o ácidos o bases.

Los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) y (I-E), los cuales se pueden preparar mediante los procedimientos descritos anteriormente, representan cada uno de ellos un subconjunto particular de los compuestos de la fórmula general (I).

Los pasos del procedimiento [A] (II) \rightarrow (IV) and [C] (XIII) \rightarrow (I-C), que representan las reacciones de aminometilación del tipo Mannich, se llevan a cabo en la forma usual mediante el tratamiento del compuesto de partida respectivo con una mezcla de formaldehído acuoso y el componente amina (III) en presencia de un catalizador de ácido tal como ácido fórmico o ácido acético. Preferentemente, el ácido acético se usa tanto como catalizador como solvente. La reacción usualmente se realiza a una temperatura que oscila desde $+20^\circ\text{C}$ a $+80^\circ\text{C}$.

Como agente de brominación para las etapas del procedimiento [A] (IV) \rightarrow (V) and [B] (VII) \rightarrow (VIII), preferentemente se usan N-bromo-succinimida (NBS), 1,3-dibromo-5,5-dimetildantoina (DBDMH) o bromo elemental. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en un solvente inerte, tales como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida (DMF), dentro de un intervalo de temperatura desde -78°C a $+20^\circ\text{C}$.

Las reacciones de acoplamiento [A] (V) + (VI) \rightarrow (I-A), [B] (VIII) + (VI) \rightarrow (IX) and [C] (XII) + (VI) \rightarrow (XIII) ["acoplamiento Suzuki-Miyaura"] se llevan a cabo generalmente en un solvente inerte con la ayuda de un catalizador de paladio y una base acuosa. Los catalizadores de paladio adecuados para este fin 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(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetrakis(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-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Fos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), o 4-(di-*ter*-butilfosfino)-N,N-dimetilanilina. Además, se pueden usar precatalizadores de paladio a partir de los cuales se genera la especie catalíticamente activa bajo condiciones de reacción, tales como (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina, [véase, por ejemplo, S. Kotha *et al.*, *Tetrahedron* 58, 9633-9695 (2002); T. E. Barder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (13), 4685-4696 (2005); S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010), y otras referencias mencionadas en los mismos].

Las bases adecuadas para estas reacciones de acoplamiento son en particular los carbonatos alcalinos, tales como sodio, potasio o carbonato de cesio, fosfatos alcalinos, tales como fosfato de sodio o potasio, o fluoruros alcalinos, tales como fluoruro de potasio o cesio. Usualmente, estas bases se emplean como soluciones acuosas. Las reacciones se llevan a cabo en solventes orgánicos que son inertes bajo las condiciones de reacción. Preferentemente, se emplean solventes orgánicos miscibles en agua, tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), pero también se pueden usar otros solventes inertes tales como diclorometano o tolueno.

La etapa del procedimiento [B] (II) \rightarrow (VII) ["formilación Vilsmeier-Haack"] se lleva a cabo de la manera usual mediante el tratamiento de la pirrolotriazina (II) en solvente de N,N-dimetilformamida (DMF) con cloruro de fosforilo. La reacción se realiza usualmente a una temperatura desde 0°C hasta $+80^\circ\text{C}$.

Los agentes de reducción para las reacciones de aminación reductoras [B-1] (IX) + (III) → (I-A) y [C-1] (XIV) + (XV) → (I-D) son borohidruros alcalinos convencionales, tales como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Las transformaciones se llevan a cabo generalmente en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético, en un alcohol o solvente de éter, tales como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, dentro de un intervalo de temperatura desde 0°C a +80°C, dependiendo de la reactividad de los componentes amina (III) y (XV), respectivamente, y/o el borohidruro particular usado.

Para la reacción de oxidación en la etapa del procedimiento [B-2] (IX) → (X), la oxidación con clorito de sodio en presencia de un limpiador de hipoclorito tal como 2-metil-2-buteno representa el procedimiento de elección [cf. H. W. Pinnick *et al.*, *Tetrahedron* 37, 2091-2096 (1981); A. Raach and O. Reiser, *J. Prakt. Chem.* 342 (6), 605-608 (2000), y las referencias citadas en el mismo]. La reacción usualmente se lleva a cabo en una mezcla de tetrahidrofurano/agua a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Los agentes de condensación adecuados para la etapa del procedimiento B-2] (X) + (XI) → (I-B) [formación de amida] incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), Derivados de fosgeno tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o isobutil clorofornato, α-cloroenaminas tales como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo tales como anhídrido propanofosfónico, dietil cianofosfonato, bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforil cloruro, benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) o benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), y compuestos de uronio tales como O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) o O-(1H-6-chlorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TCTU), si fuera apropiado en combinación con otros auxiliares, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), y/o bases tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, o bases de amina orgánica, tales como trietilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina (NMM), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). Se da preferencia a usar O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) o O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) en combinación con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y opcionalmente 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Los solventes inertes para la etapa del procedimiento [B-2] (X) + (XI) → (I-B) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, ter-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 solventes tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) o N-metilpirrolidinona (NMP). Además es posible usar mezclas de estos solventes. Se da preferencia al uso de diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos. Las reacciones se llevan a cabo generalmente a una temperatura que oscila desde 0°C a +60°C. preferentemente a +10°C hasta +40°C.

Los agentes de oxidación que son capaces de convertir el alcohol primario (I-C) en el aldehído (XIV) (procedimiento [C-1] en condiciones suaves incluyen 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona ("periodinano Dess-Martin"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) en combinación con oxidantes secundarios tales como yodosobenceno-I,I-diacetato o hipoclorito de sodio, y los sistemas de oxidación basados en dimetilsulfóxido (DMSO) tales como DMSO/anhídrido trifluoroacético o DMSO/ N,N'-díciclohexil-carbodiimida (DCC). Se da preferencia a 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-bencidoxol-3-(1H)-ona. La reacción se lleva a cabo generalmente en un solvente inerte, preferentemente usando diclorometano.

Para la transformación de hidroxilo a halógeno en la etapa del procedimiento [C-2] (I-C) → (XVI), se pueden emplear varios procedimientos estándares y reactivos que son bien conocidos en la técnica. Los reactivos de elección son cloruro de tionilo [para X = Cl], tetrabromometano/trifenilfosfina [para X = Br], y yodo/trifenilfosfina [para X = I]. Se prefiere la preparación de los derivados de 6-(clorometilo) (XVI) [X = Cl] por razones de conveniencia de elaboración y estabilidad del compuesto.

Las bases adecuadas para la etapa del procedimiento [C-2] (XVI) + (XVII) → (I-E) [formación de éter] son en particular carbonatos alcalinos tales como litio, sodio, potasio o carbonato de cesio, acetatos alcalino tales como acetato de sodio o potasio, o bases de amina terciaria convencionales tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Se da preferencia a N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). La reacción (XVI) + (XVII) → (I-E) se realiza en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, o sin solvente, usando un exceso de alcohol (XVII), a una temperatura que oscila desde +20°C a +200°C, preferentemente a +50°C hasta +150°C. Ventajosamente, la conversión se lleva a cabo por medio de un dispositivo de reactor de microondas.

La secuencia de la reacción (I-C) → (XVI) → (I-E) puede llevarse a cabo en dos etapas separadas, es decir con aislamiento y purificación del compuesto intermediario (XVI), o se puede llevar a cabo usando un procedimiento directo. es decir empleando el intermediario bruto (XVI) como se obtiene en la reacción de preparación.

En los casos donde un resto de amina primaria o secundaria forma parte del grupo G^1 o G^2 en los compuestos diana de fórmula (I), algunas veces puede ser apropiado en las reacciones de preparación descritas anteriormente usar un derivado protegido de esta amina como compuesto de reacción en lugar de la amina libre. A este fin, se pueden emplear grupos de protección amino temporarios convencionales, tales como los grupos de acilo (por ej., acetilo o trifluoroacetilo) o grupos de protección del tipo carbamato (por ej., un grupo Boc, Cbz o Fmoc). Preferentemente se usa un grupo Boc (ter-butoxicarbonilo). De manera similar, una función hidroxilo que es parte del grupo G^1 o G^2 puede ser bloqueada temporalmente en los compuestos precursores y en los intermediarios del procedimiento, por ejemplo, como un éter tetrahidropirranilo (THP) o como un derivado de silil éter, tal como trimetilsililo o ter-butildimetilsililo éter.

5

10

Estos grupos de protección se pueden escindir posteriormente de forma concomitante durante los procedimientos de elaboración acuosa y purificación, o se pueden remover en una etapa de reacción posterior, separada usando procedimientos estándares bien conocidos en la técnica. La preparación de estos intermediarios protegidos a partir de las correspondientes aminas libres o alcoholes se obtiene de igual modo fácilmente siguiendo los procedimientos generales descritos en la literatura [véase, por ejemplo, T. W. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

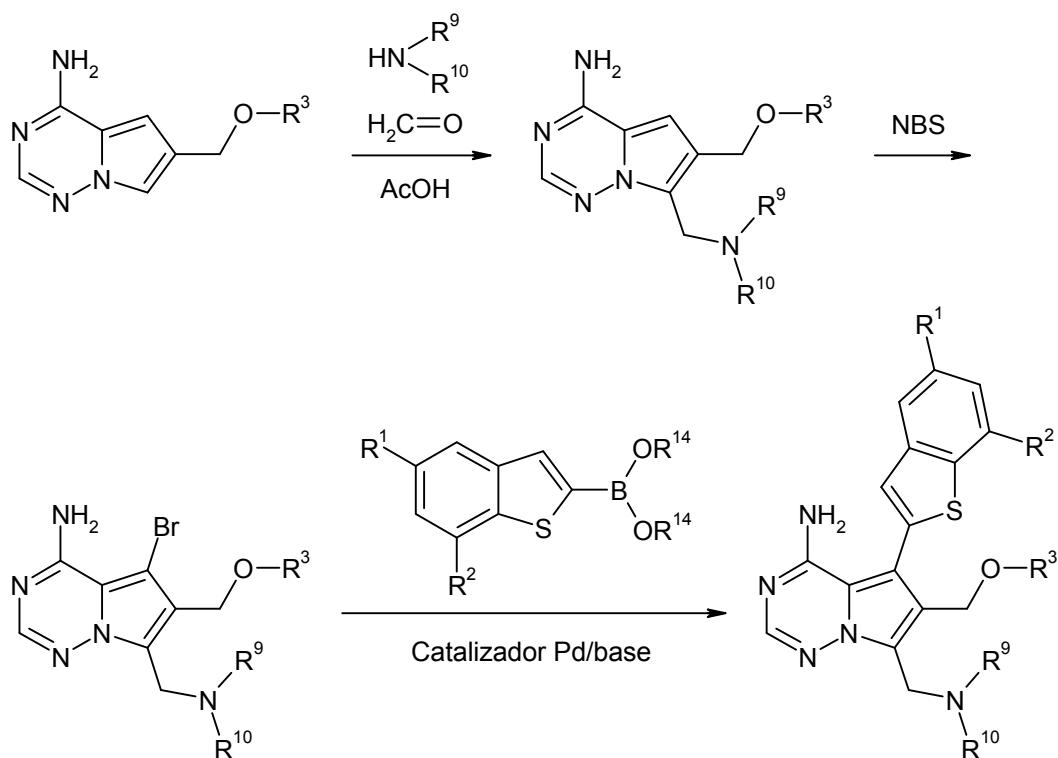
15

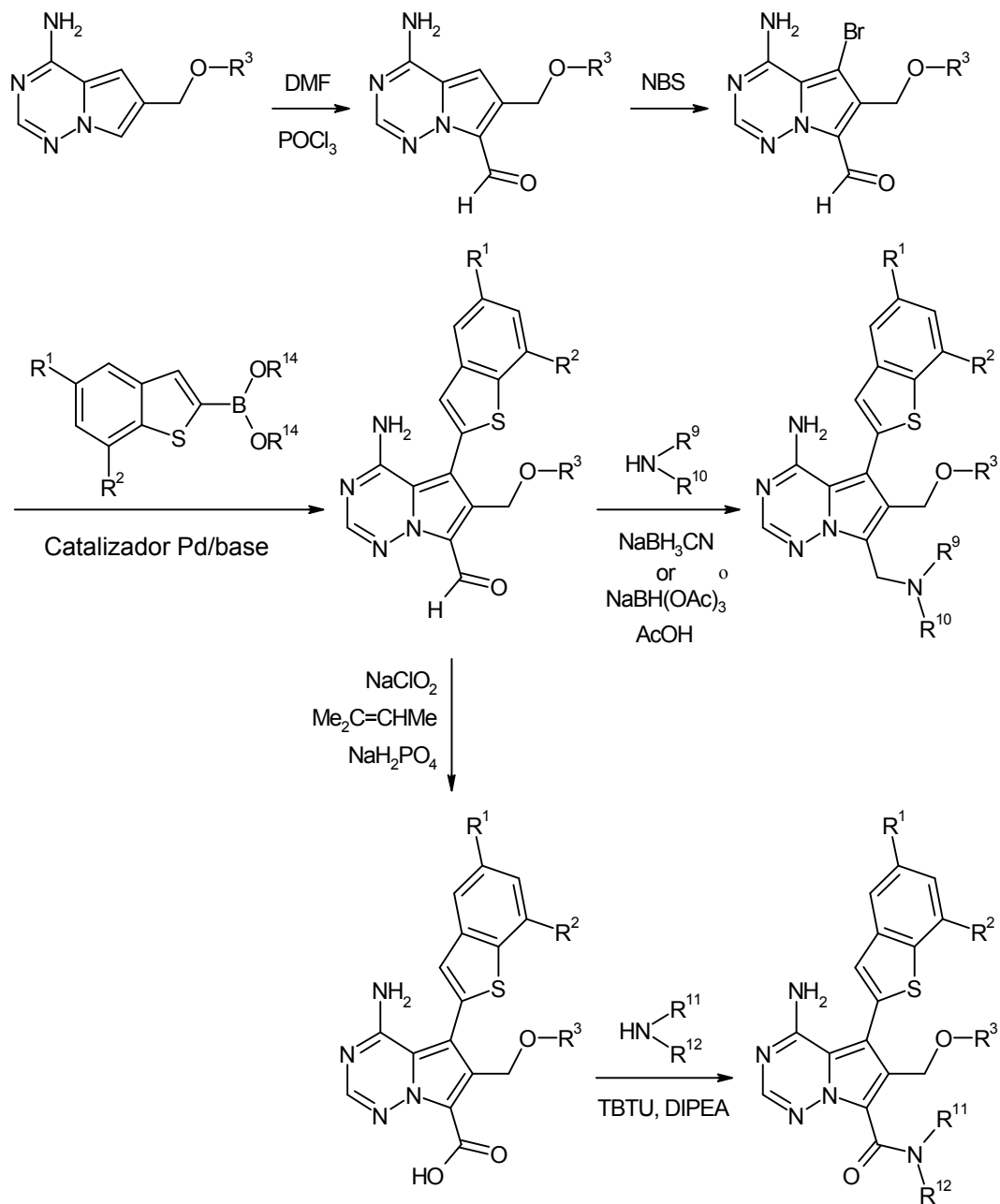
Ciertos tipos de derivados de amina protegidos (es decir, acilados) ejercen actividad inhibitoria del FGFR significativa por sí mismos. En consecuencia, estos compuestos también están comprendidos en la fórmula general (I) como se definió anteriormente.

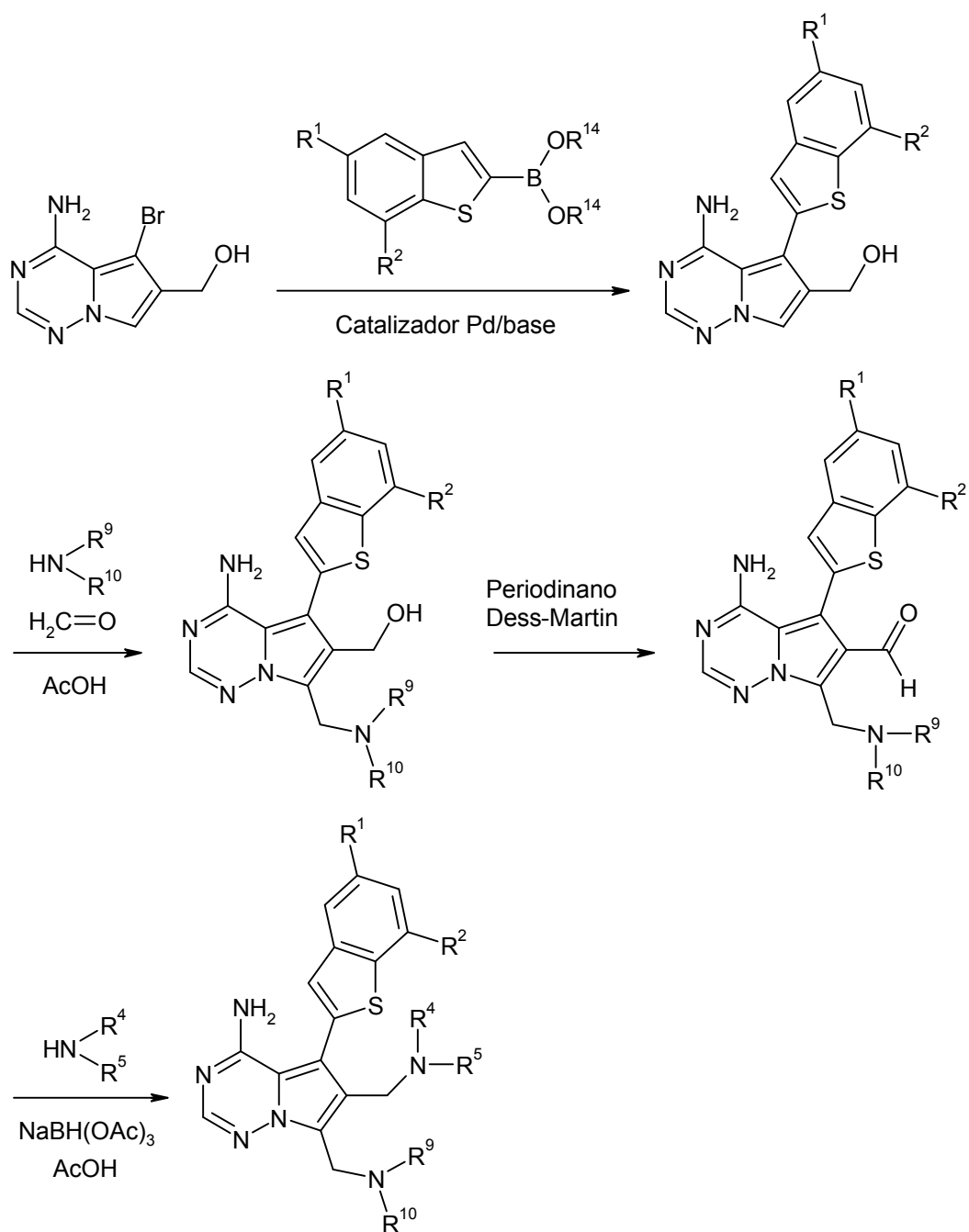
La preparación de los compuestos de la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes esquemas de reacción:

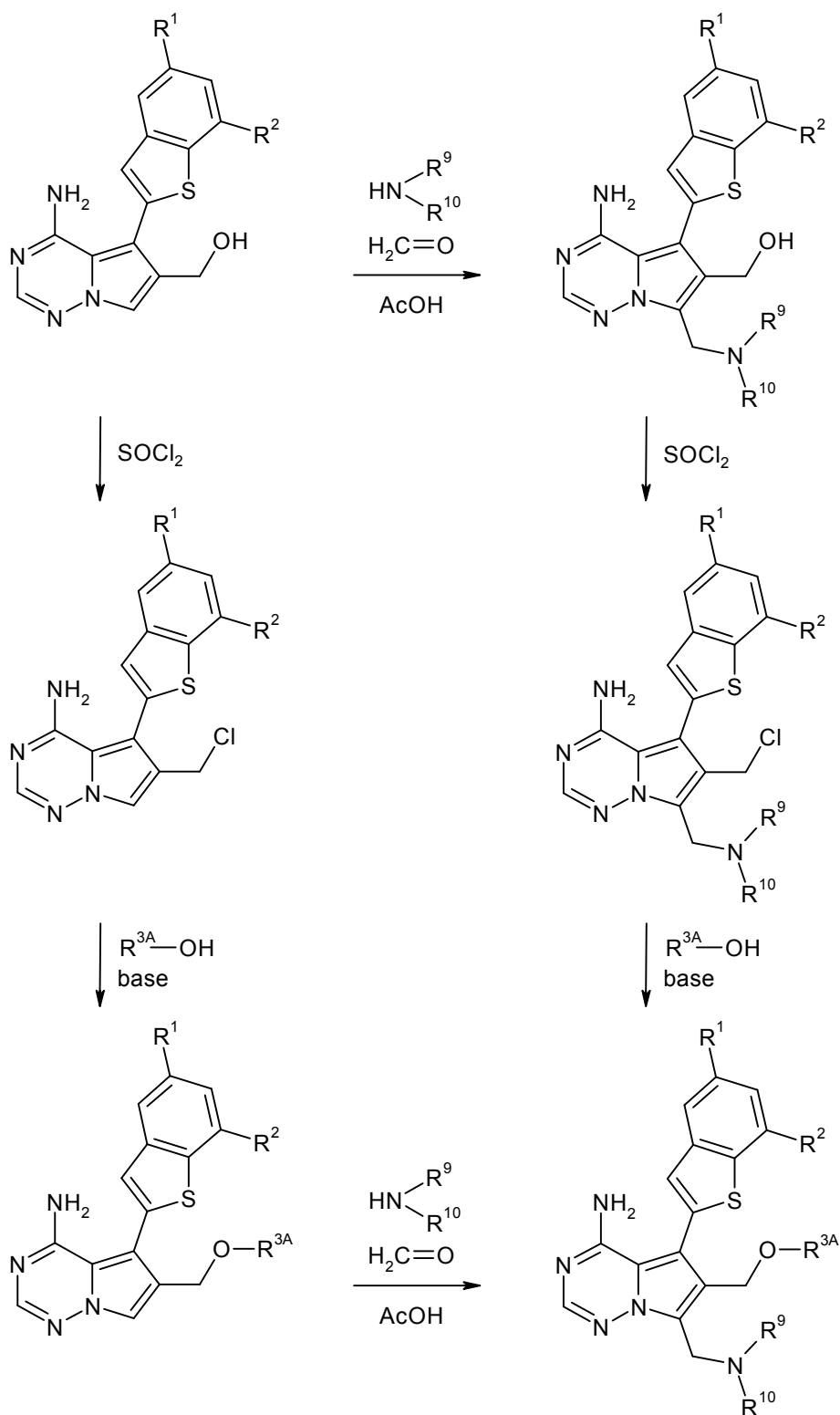
20

Esquema 1



Esquema 2

Esquema 3

Esquema 4

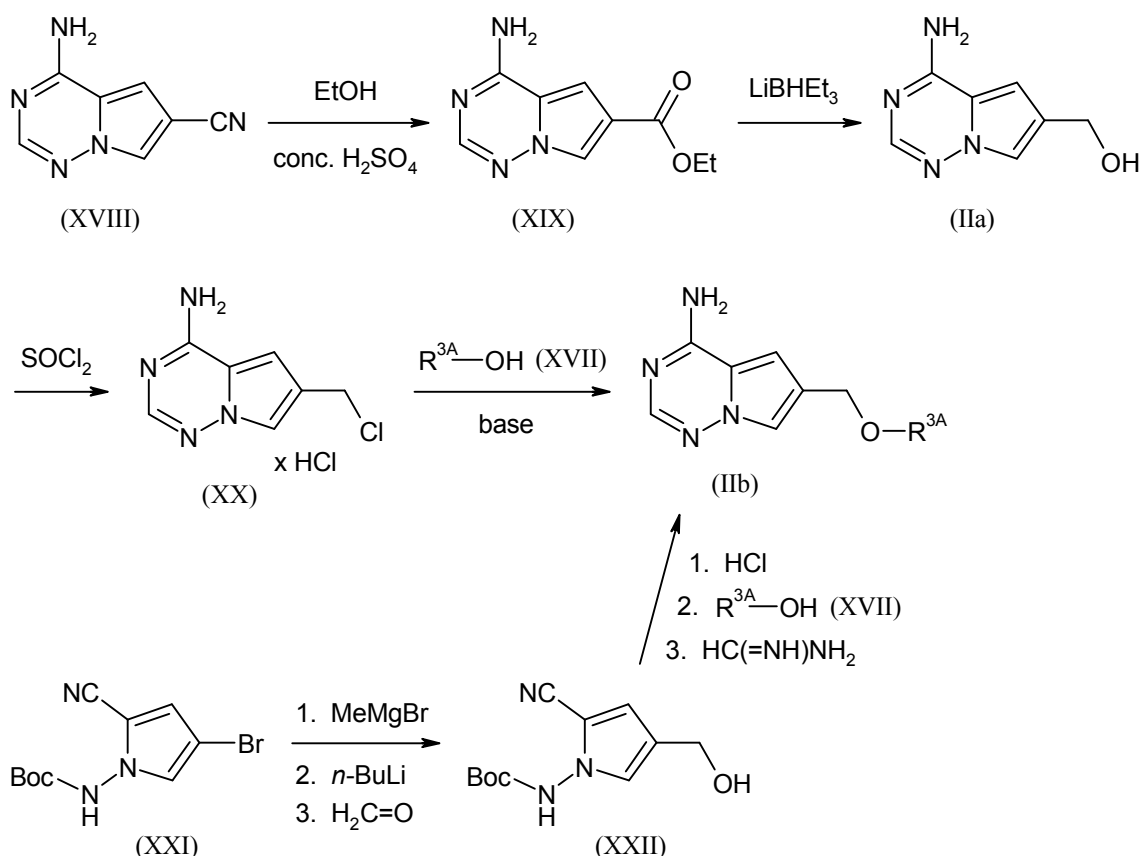
5

La 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II) puede, por ejemplo, prepararse mediante dos vías diferentes, las cuales se describen en el esquema 5 a continuación. En la primera vía, la 4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (XVIII) se convierte en el éster (XIX) mediante la alcoholísis mediada por ácido y posteriormente se reduce al compuesto 6-(hidroximetilo) (IIa) [R^3 en (II) = H] usando trietil-borohidruro de litio. La transformación estándar en la correspondiente 6-(halometil)pirrolotriazina, tal como el compuesto cloro (XX), seguido

del tratamiento con un alcohol de fórmula (XVII) en presencia de una base proporciona fácilmente los derivados de éter de fórmula (IIb) [R^{3A} en (II) \neq H]. La preparación del compuesto de partida (XVIII) ha sido descrita previamente [véase la Solicitud de Patente Internacional WO 2007/ 064883 (Intermediario AX / Etapa 3)].

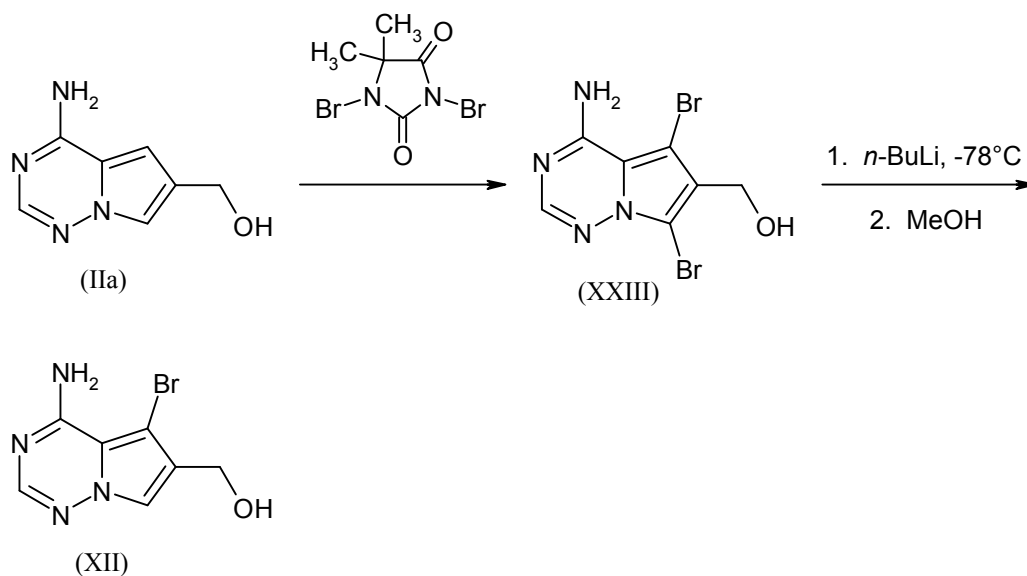
5 La segunda vía comienza a partir del 1-amino-4-bromo-2-cianopirrol protegido (XXI) [la preparación se da en la Solicitud de Patente Internacional WO 2007/064883 (Intermediario AAE, Etapa 3)]. La deprotonación del nitrógeno uretano, la subsiguiente dianilación en la posición 4 y la reacción con formaldehído da el derivado 4-(hidroximetilo) (XXII). El tratamiento con cloruro de hidrógeno seguido de la adición de alcohol (XVII) y la condensación con formamidina usando un procedimiento directo proporciona posteriormente el compuesto diana de fórmula (IIb). Esta vía es especialmente adecuada para la preparación de los derivados de alquil éter [R^{3A} en (IIb) = (C₁-C₄)-alquilo] en que el reactivo de alcohol (XVII) también puede ser útil como el solvente de reacción en estos casos.

Esquema 5



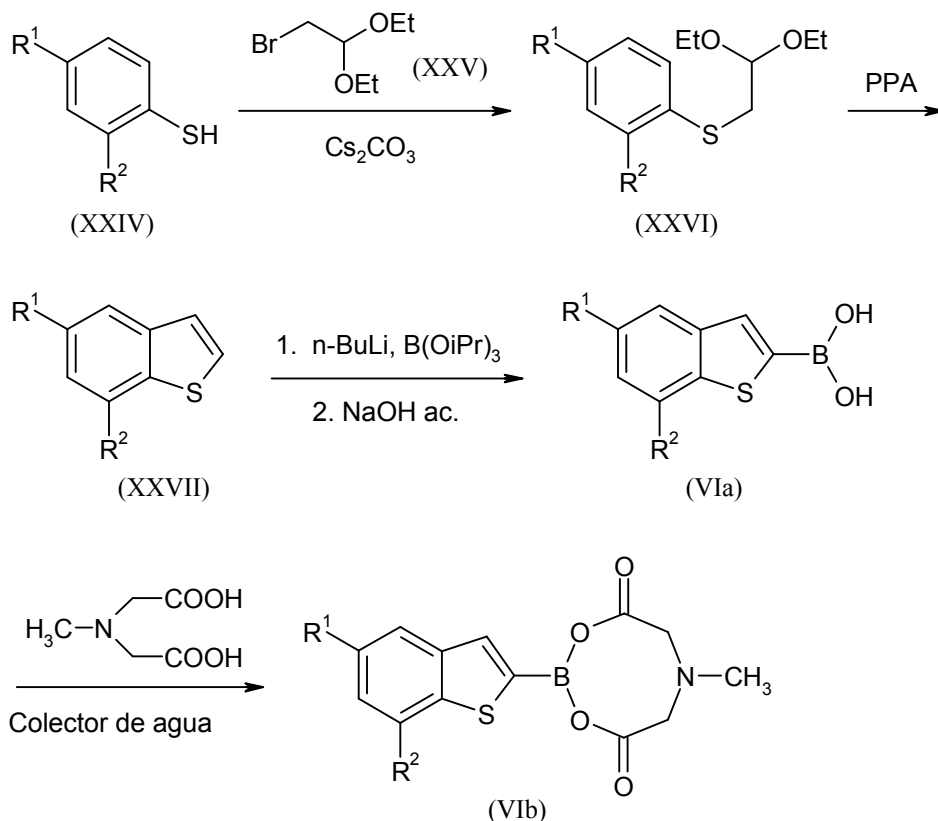
15 El derivado 4-amino-5-bromopirrol[2,1-f][1,2,4]triazina de fórmula (XII) está disponible fácilmente a partir de 4-amino-6-(hidroximetil)pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina (IIa) (véase el esquema 5) por la 5,7-dibrominación inicial usando 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y la subsiguiente 7-debrominación selectiva mediante un intercambio de halógeno-dial con n-butillitio seguido del templado de metanol (véase el esquema 6 a continuación).

Esquema 6



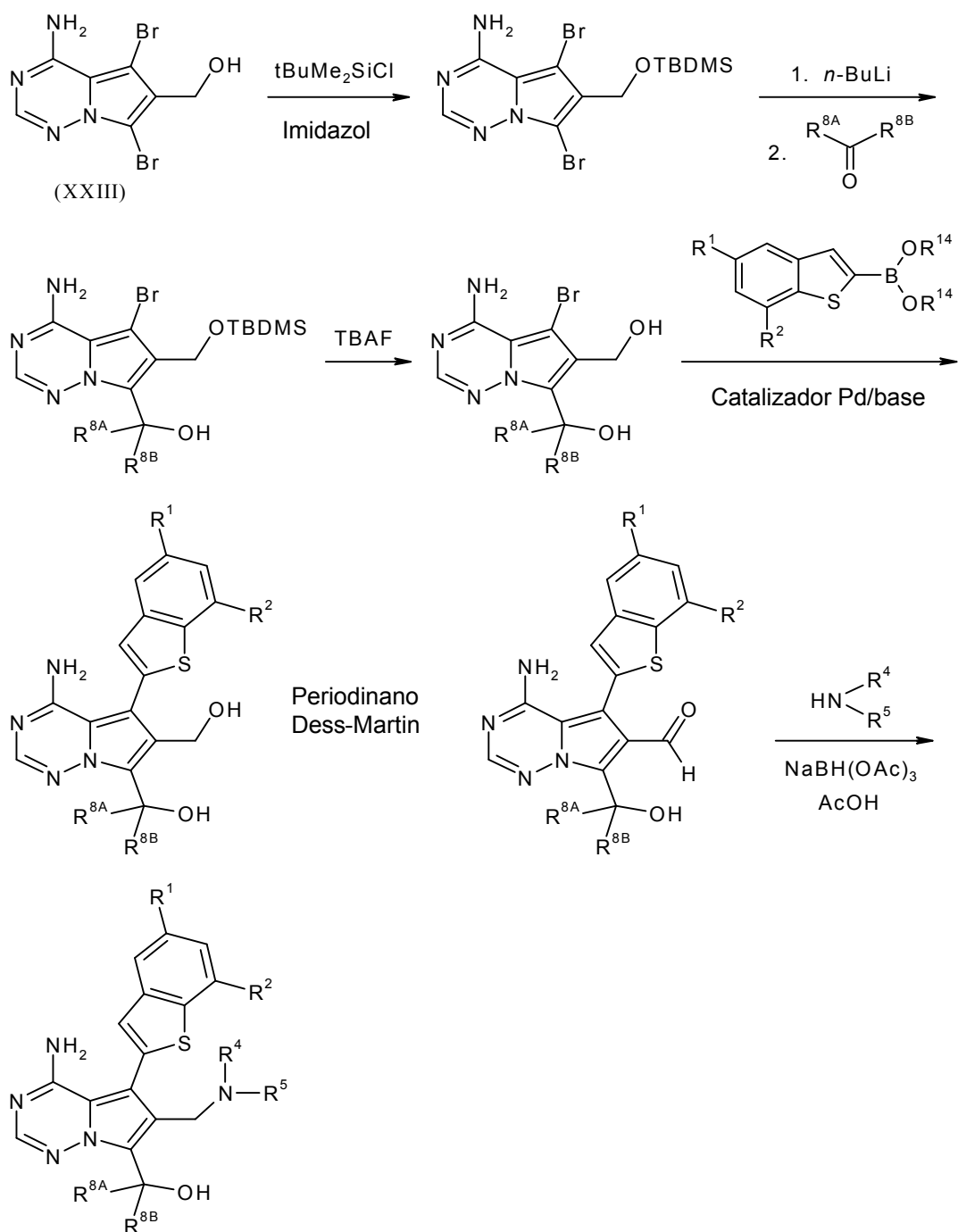
Los benzotiofeno-2-il boronatos de fórmula (VI) pueden ser preparados de forma conveniente partiendo de los derivados de tiofenol sustituidos de fórmula (XXIV) (véase el esquema 7 a continuación). La alquilación con bromo-
 5 acetato (XXV) y la posterior ciclización mediada por el ácido polifosfórico proporciona los intermediarios de benzotiofeno de fórmula (XXVII) los cuales posteriormente se dianalizan en la posición 2 y se hacen reaccionar con trialquil borato. La elaboración alcalina da los ácidos (benzotiofen-2-il)borónico libres de fórmula (VIa) los cuales pueden ser transformados, si se desea, en boronatos cíclicos, por ej., los denominados boronatos MIDA de fórmula (VIb), mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, D. M. Knapp *et al.*,
 10 *J. Am. Chem. Soc.* 131 (20), 6961-6963 (2009)].

Esquema 7



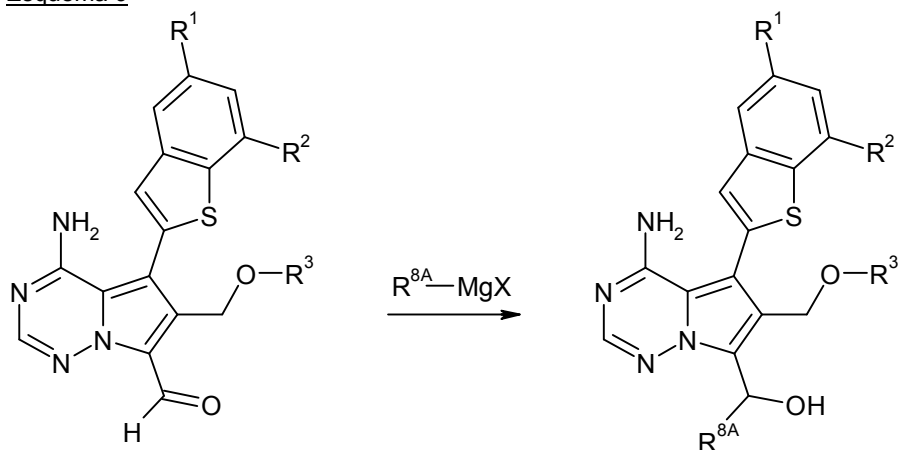
[cf. P. A. Plé and L. J. Marnett, *J. Heterocyclic Chem.* 25 (4), 1271-1272 (1988); A. Venturelli *et al.*, *J. Med. Chem.* 50 (23), 5644-5654 (2007)].

- 5 Los compuestos de las fórmulas (III), (XI), (XV), (XVII), (XXIV) y (XXV) están disponibles en el comercio, se conocen a partir de la literatura, o se pueden preparar a partir de los materiales de partida fácilmente disponibles por la adaptación de los procedimientos estándares descritos en la literatura. Los procedimientos detallados y las referencias de literatura para preparar los materiales de partida también se pueden hallar en la Parte Experimental en la sección sobre la preparación de los materiales de partida y los intermediarios.
- 10 La preparación de otros subgrupos de los compuestos de fórmula general (I) se ilustra en los siguientes esquemas de reacción 8-14. Los precursores de pirrolotriazina requeridos se pueden sintetizar fácilmente mediante procedimientos habituales bien conocidos en la técnica, y otras transformaciones sintéticas, en muchos casos, siguen las vías de preparación que han sido delineadas en la sección del procedimiento anterior, usando tipos similares de reacciones, tales como, por ejemplo, brominación, acoplamiento de boronato, aminometilación, aminación reductora, oxidación y/o reacciones formadoras de éter o amida. Se proporcionan otros detalles en la Parte Experimental sobre la preparación de las realizaciones de ejemplo y sus respectivos compuestos precursores.
- 15

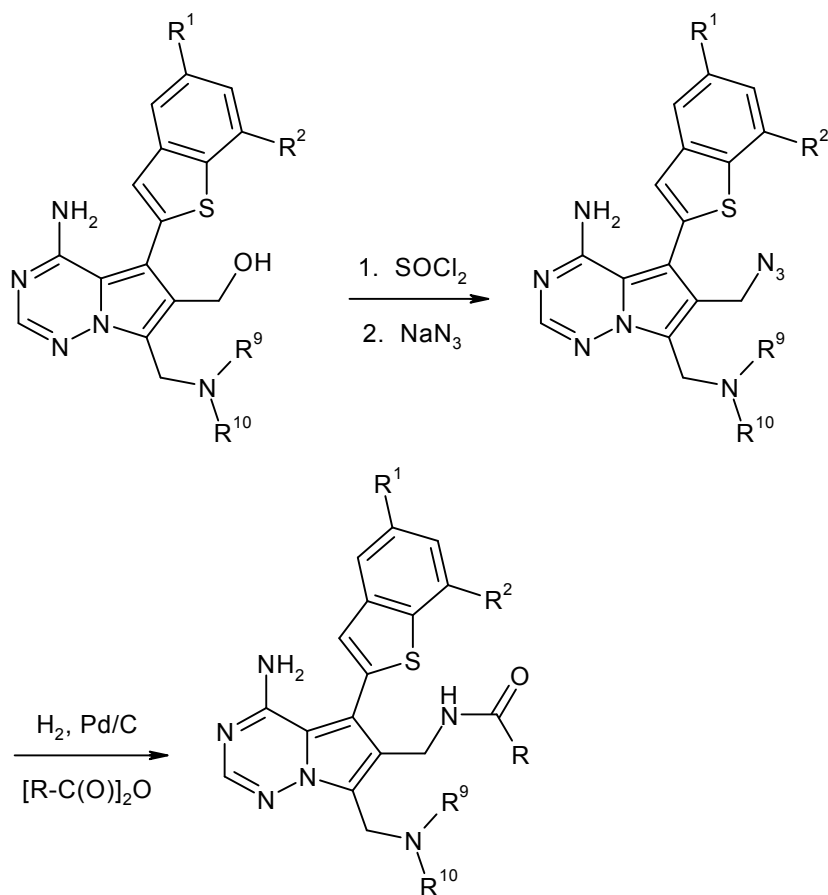
Esquema 8

5 $[\text{R}^{8\text{A}}, \text{R}^{8\text{B}} = \text{alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{), ciclopropilo o ciclobutilo}]$.

Esquema 9

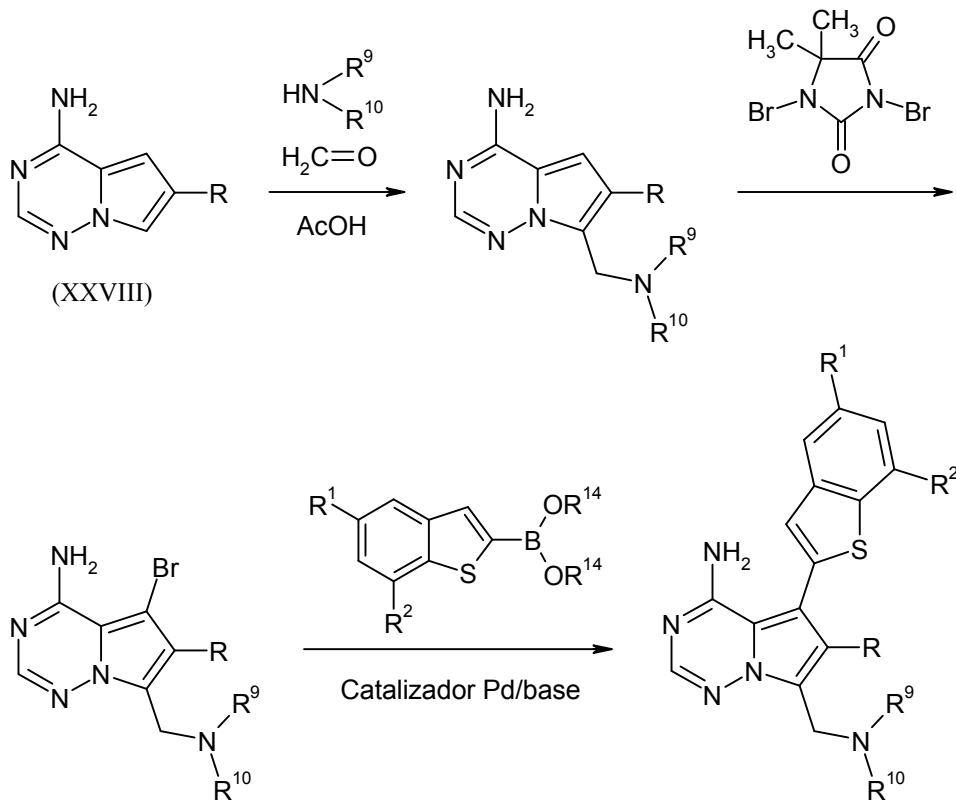


[R^{8A} = alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo o ciclobutilo; $X = Cl, Br$ o I].

5 **Esquema 10**

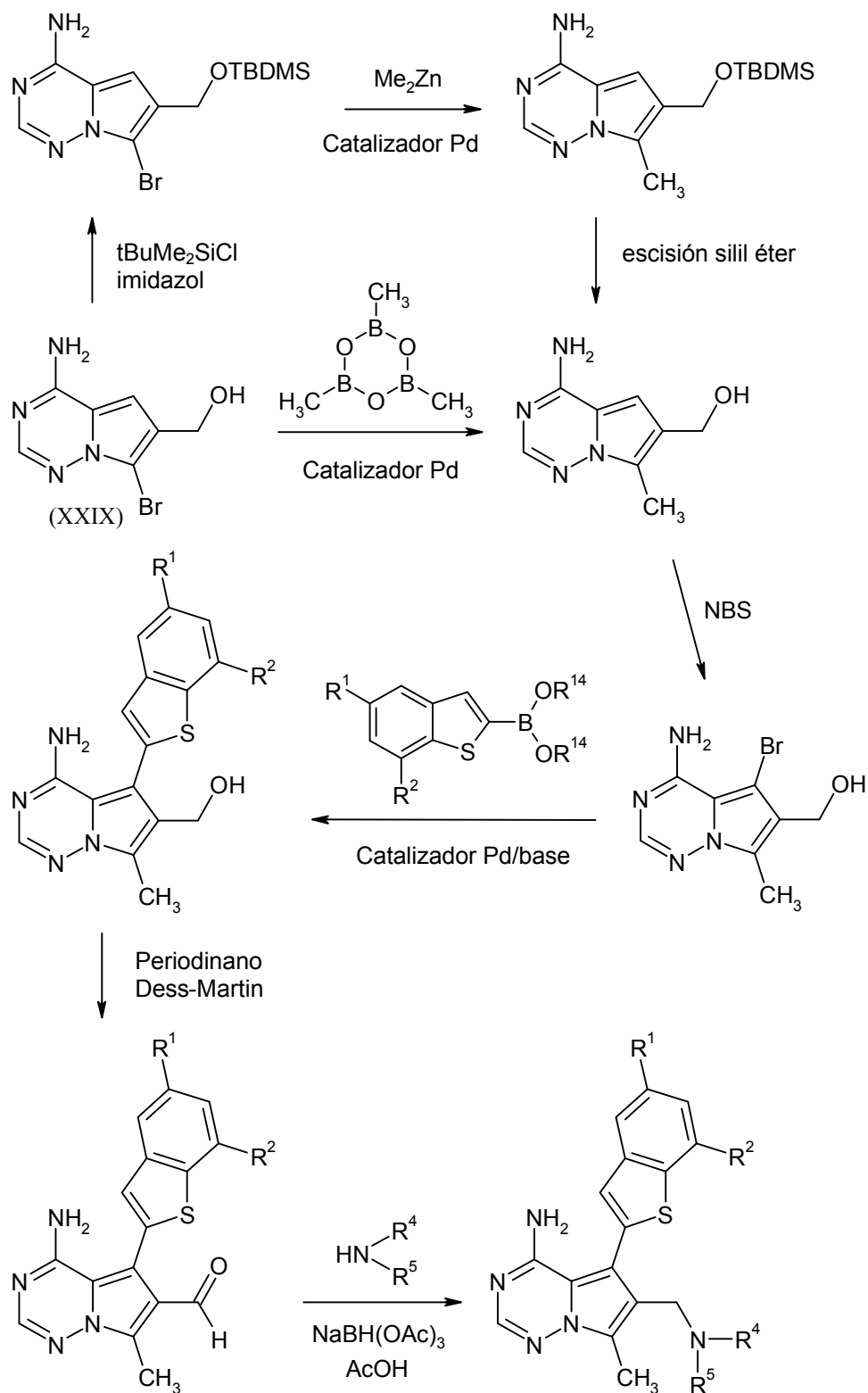
[R = alquilo (C_1-C_4)].

Esquema 11

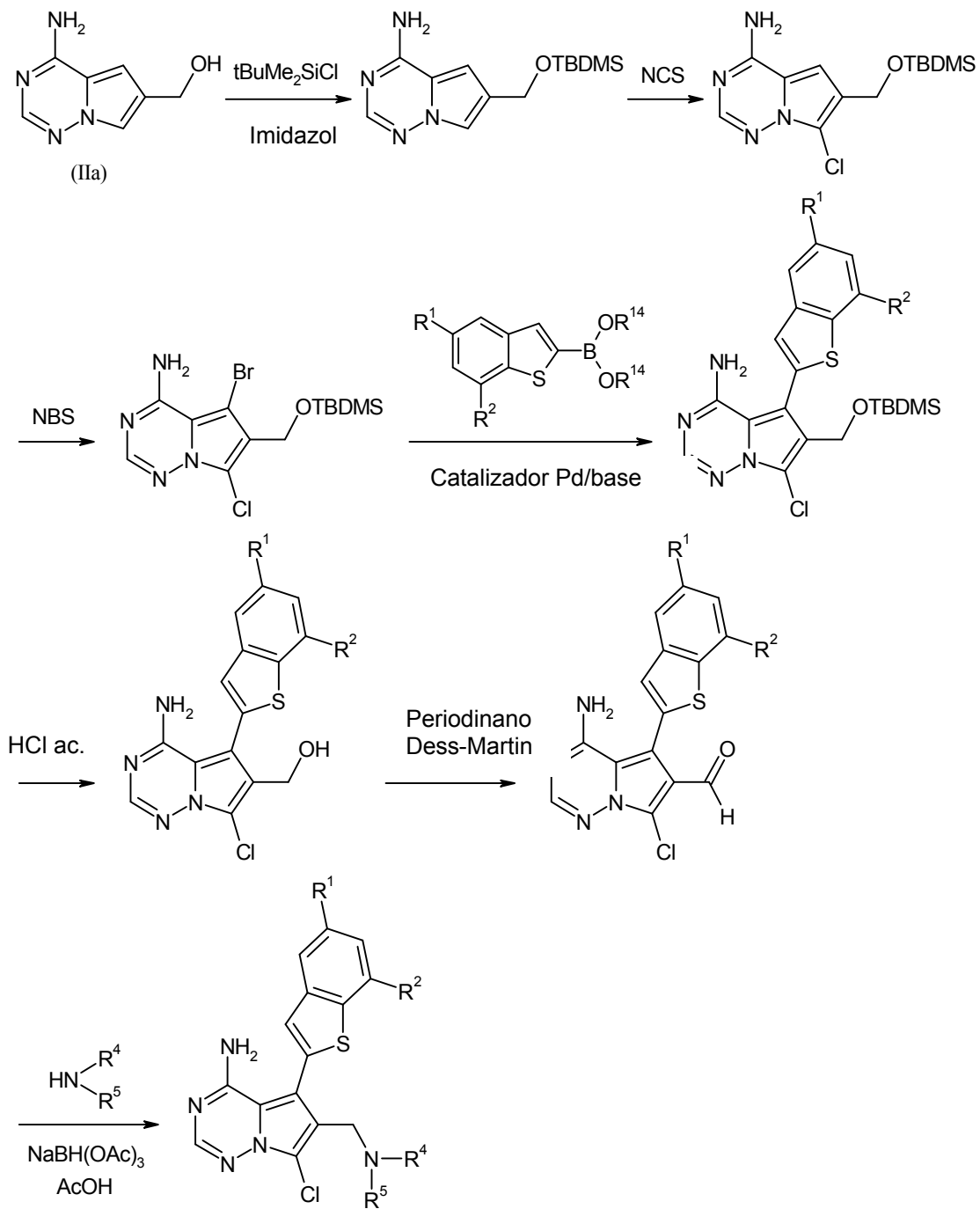


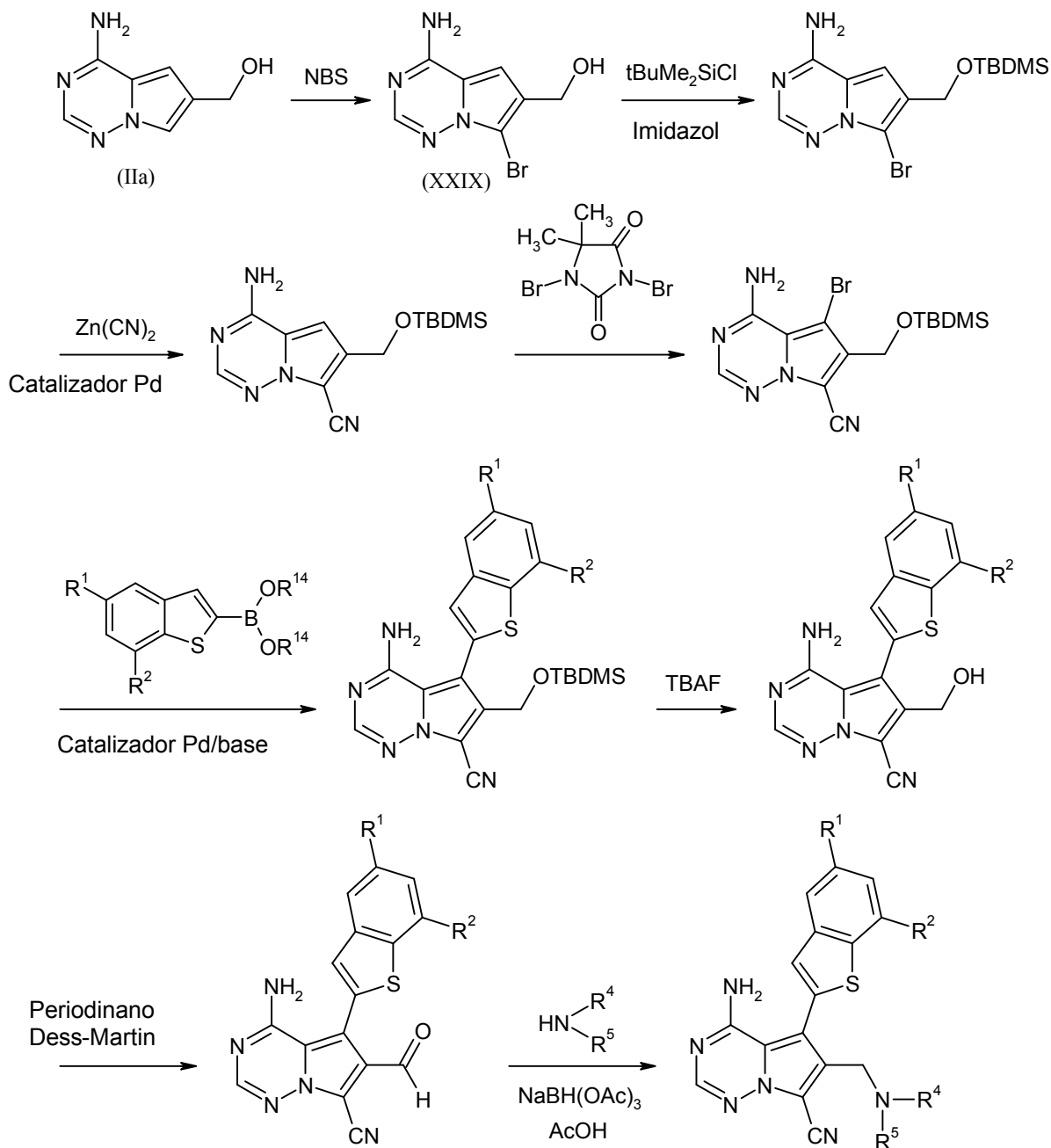
[R = cloro o alquilo (C₁-C₄); para la preparación del material de partida (XXVIII), véase la Solicitud de Patente Internacional WO 2007/064883 y WO 2007/056170, respectivamente].

Esquema 12



[para la preparación del compuesto de partida (XXIX), véase el esquema 14 a continuación].

Esquema 13

Esquema 14

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

- 5 Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la actividad o la expresión de las tirosina quinasa del receptor, particularmente de las quinasa del FGFR, y de forma más notable de las quinasa del FGFR-1 y el FGFR-3. En consecuencia, en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para trastornos que se relacionan a o están mediados por la actividad de las quinasa del FGFR en un paciente que necesita de ese tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos que se refieren a la actividad de las quinasa del FGFR son trastornos proliferativos, en particular cáncer y enfermedades tumorales.
- 10

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "que trata" incluye inhibir, retardar, aliviar, mitigar, detener, reducir, o causar la regresión de una enfermedad, trastorno, afección, o estado, el desarrollo y/o el avance de la misma, y/o sus síntomas. El término "prevención" o "que previene" incluye reducir los riesgos de tener, contraer, o experimentar una enfermedad, trastorno, afección, o estado, el desarrollo y/o el avance de la misma, y/o sus síntomas. El término prevención incluye la profilaxis. El tratamiento o la prevención de un trastorno, enfermedad,

15

afección, o estado puede ser parcial o completo.

El término "trastorno proliferativo" incluye los trastornos que involucran la proliferación no deseada o sin control de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita, incluyendo un mamífero, incluyendo un humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, dianabolito, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, el cual es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

A lo largo de este documento, con el fin de simplificar, se da preferencia al uso de un lenguaje singular sobre el plural, pero en general significa incluir el lenguaje plural si no se establece lo contrario. 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 incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad como también la administración de más de un compuesto de fórmula (I).

Los trastornos proliferativos que se pueden tratar y/o prevenir con los compuestos de la presente invención incluyen particularmente, pero sin limitación, el grupo de cáncer y enfermedades tumorales. Se entiende que éstos son en particular, las siguientes enfermedades, pero sin estar limitado a éstos: carcinomas de mamas y tumores de mamas (formas ductal y lobular, también *in situ*), tumores del tracto respiratorio (carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, carcinoma parvicelular y no-parvicelular, carcinoma broncogénico, adenoma broncogénico, blastoma pleuropulmonar), tumores cerebrales (por ej., del tronco encefálico y del hipotálamo, astrocitoma, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, y neuro-ectodérmico y tumores 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 una mezcla del carcinoma hepatocelular y colangiocelular), tumores de la cabeza y la región del cuello (laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y cavidad oral), tumores cutáneos (carcinoma epitelial escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células Merkel y cáncer cutáneo 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 maligno uveal y retinoblastoma), tumores de las glándulas endócrinas y exocrinas (por ej., tiroides y glándulas paratiroideas, páncreas y glándula salivar), tumores del tracto urinario (tumores de la vesícula, pene, riñón, pelvis renal y uréter), tumores de los órganos reproductivos (carcinomas del endometrio, cuello del útero, ovario, vagina, vulva y útero en las mujeres, y carcinomas de próstata y testículos en los hombres), como también sus metástasis distantes. Estos trastornos además incluyen hemopatías proliferativas en forma sólida y en forma de glóbulos rojos en circulación, tales como linfomas, leucemias y enfermedades mieloproliferativas, por ej., mieloide agudo, leucemia linfoblástica aguda, linfocítica crónica, mielógena crónica y tricoleucemia, y linfomas relacionados con SIDA, linfomas de Hodgkin, linfomas de no Hodgkin, linfomas de células T cutáneas, linfomas de Burkitt, y linfomas en el sistema nervioso central.

Debido a su actividad y perfil de selectividad, se cree que los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento del cáncer de pecho (de mama), pulmón, estómago (gástrico), vesícula y ovario y las enfermedades tumorales. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser especialmente adecuados para la prevención o eliminación de la metástasis tumoral en general.

Otros trastornos proliferativos que se pueden tratar y/o prevenir con los compuestos y los procedimientos de la presente invención incluyen psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan la piel, trastornos bullosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas incluyen penfigoide ampolloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiformis, trastornos fibróticos tales como fibrosis de pulmón, aterosclerosis, restenosis y cirrosis hepática, Enfermedades renales incluyendo los trastornos proliferativos de células mesangiales, glomerulopatías, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna y enfermedad del riñón poliquístico, hiperplasia prostática benigna (BPH). trastornos proliferativos angiogénicos y de vasos sanguíneos, y síndromes de la microangiopatía trombótica.

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

Otras afecciones que se pueden tratar y/o prevenir mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen enfermedades ginecológicas tales como endometriosis, mioma y quistes ováricos, trastornos dianabólicos relacionados con la adipogénesis, dianabolismo biliar, dianabolismo del fosfato, dianabolismo del calcio y/o mineralización ósea, trastornos del esqueleto tales como, por ejemplo, microsomnia, acondrodisplasia y síndrome de Pfeiffer, enfermedades cartilaginosas tales como osteoartritis y poliartritis, artritis reumatoide, calvicies, y rechazo al trasplante.

Las enfermedades antes mencionadas han sido bien caracterizadas en humanos, pero además existen con una etiología comparable en otros mamíferos, y se pueden tratar en aquéllos con los compuestos y los procedimientos de la presente invención.

De este modo, la presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.

5 La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.

La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.

10 La presente invención además se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en la medida en que esta combinación no conduzca a efectos colaterales indeseables y/o inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, como también 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 juntos en una sola composición de dosificación oral (fija) tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separadas.

20 Donde se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente a la misma vez (es decir, de forma concurrente) o en tiempos escalonados separados (es decir, de forma secuencial).

25 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o separada con otros agentes anticancerosos tales como agentes alquilantes, antidiarabolitos, agentes antitumorales que derivan de las plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de tubulin, inhibidores de quinasa, fármacos específicos, anticuerpos, conjugados de anticuerpo-fármaco (ADCs), compuestos inmunológicos, modificadores de respuesta biológica, compuestos anti-angiogénicos, y otras sustancias antiproliferativas, citostáticas y/o citotóxicas. A este respecto, el siguiente es un listado no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención.

30 Abarelix, abiraterone, aclarubicin, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, alfaradin, altretamina, aminoglutethimida, amonafida, amrubicin, amsacrine, anastrozol, andromustine, arglabin, asparaginasa, axitinib, 5-azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustine, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, bosutinib, brivanib alaninato, buserelin, busulfan, cabazitaxel, CAL-101, folinato de calcio, levofolinato de calcio, camptotecin, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustine, catumaxomab, cediranib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucil, clormadinona, chlormetina, cidofovir, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabine, combretastatina, crisantaspase, crizotinib, ciclofosfamida cyproterone, citarabina, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, darinaparsin, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileuquina diftitox, denosumab, deslorelin, cloruro de dibrospidio, docetaxel, dovitinib, doxilfluridina, doxorubicin, dutasteride, eculizumab, edrecolomab, eflornitina, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina epimbicin, epirubicin, epitostanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptilona, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exatecan, exemestane, exisulind, fadrozol, fenretinide, filgrastim, finasteride, flavopiridol, fludarabine, 5-fluorouracil, flouximesterone, glutamide, foretinib, formestane, fotemustine, fulvestrant, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, gimitecan, gimeracil, glufosfamide, glutoxim, goserelin, histrelin, hidroxí-urea, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, intedanib, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma, interleuquin-2, ipilimumab, irinotecan, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, lasofoxifeno, lenalidomide, lenograstim, lentinan, lenvatinib, lestaurtinib, letrozol, leuprorelin, levamisol, linifanib, linsitinib, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamina, lurtotecan, mafosfamide, mapatumumab, masitinib, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, mefalan, mepitiostane, mercaptopurina, metotrexato, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, mifepristone, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomicinas, mitotane, mitoxantrone, molgramostim, motesanib, nandrolone, nedaplatin, nelarabine, neratinib, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, nolatrexed, ofatumumab, oprelvekin, oxaliplatino, paclitaxel, palifermin, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargase, pegapoetin beta, pegfilgastim, peg-interferón alfa-2b, pelitrexol, pemetrexed, pentumomab, pentostatin, peplomicina, perfosfamide, perfosine, pertuzumab, picibanil, pirambicin, pirarubicin, plerixafor, plicamicin, poliglusam, poliestradiol fosfato, ponatinib, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustine, procarbazona, procodazol, PX-866, quinagolide, raloxifeno, raltitrexed, ranibizumab, ranimustine, razoxane, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, rubitecan, saracatinib, saragramostim, satraplatin, selumetinib, sipuleucel-T, sirolimus, sizofiran, sobuzoxane, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfin, tamibaroteno, tamoxifeno, tandutinib, tasonermin, teceleukin, tegafur, telatinib, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testolactona, testosterona, tetrofosmin, talidomide, tiotepa, timalfasin, tioguanina, tipifarnib, tivozanib, toceranib, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab,

trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, triapine, trilostane, trimetrexato, triptorelin, trofosfamida, ubenimex, valrubicin, vandetanib, vaporeotide, varlitinib, vatalanib, vemurafenib, vidarabine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, volociximab, vorinostat, zinostatin, ácido zoledrónico, y zorubicin.

5 En general, los siguientes objetivos se pueden alcanzar con la combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes anticancerosos:

- actividad mejorada en la disminución del crecimiento de un tumor, en la reducción de su tamaño o incluso en su completa eliminación en comparación con el tratamiento con un solo compuesto activo;
- posibilidad de emplear los quimioterapéuticos usados en una dosificación menor que en la monoterapia;
- 10 • posibilidad de una terapia más tolerable con pocos efectos colaterales en comparación con la administración individual;
- posibilidad de tratamiento de un espectro más amplio de cáncer y enfermedades tumorales;
- obtención de un índice más alto de respuesta a la terapia;
- tiempo de supervivencia más prolongado del paciente en comparación con la terapia estándar.

15 De este modo, en otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.

En el tratamiento del cáncer, los compuestos de la presente invención también se pueden emplear junto con la radioterapia y/o intervención quirúrgica.

20 Más aún, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar, como tal o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como criterios de referencia analítica, y similares, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a humanos y otros mamíferos, se puede administrar per se o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1% a 99,5% (más preferentemente, 0,5% a 90%) del ingrediente activo en combinación con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico.

25 De este modo, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico y al uso de los mismos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A este fin, se pueden administrar en una forma adecuada tal como, por ejemplo, por vía oral, pulmonar, nasal, lingual, sublingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o tópica, o en forma de un implante o stent.

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

35 Las formas de aplicación adecuadas para administración oral que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y administran los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina, amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo que tienen recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o se disuelven con un retraso o controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran de forma rápida en la boca, o películas/oblas, películas/liofilisados, cápsulas (por ej., cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La aplicación parenteral se puede llevar a cabo evitando el paso de absorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de aplicación parenteral útiles incluyen preparaciones de inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilisados y polvos estériles.

45 Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas inhaladoras (por ej., inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos o cápsulas a ser administradas por vía lingual, sublingual o bucal (por ej., pastillas, píldoras), supositorios, preparaciones para oídos y ojos (por ej., gotas, ungüentos), cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ej., parches), implantes y stents.

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

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de aplicación mencionadas de manera conocida per se mezclando con excipientes adecuados inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen, entre otros, vehículos (por ej., celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ej., dodecil sulfato sódico), tensioactivos (por ej., polioxosorbitán oleato), dispersantes (por ej., polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ej., albúmina), estabilizantes (por ej., antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ej., pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro), y agentes enmascaradores del gusto y/o el olor.

- 10 Una dosis preferente del compuesto de la presente invención es la máxima que un paciente pueda tolerar y no desarrollar serios efectos colaterales. De manera ilustrativa, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía parenteral a una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. En la administración oral, un intervalo de dosis ejemplar es aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg, y más preferentemente aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. Los intervalos intermedios a los valores antes mencionados además intentan ser parte de la invención.

- 15 No obstante, los niveles de dosificación reales y el tiempo de administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo el cual es eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, la composición y el modo de administración, sin ser tóxica al paciente. Por lo tanto, puede ser necesario donde sea apropiado desviarse de las cantidades establecidas, en particular como una función de la edad, el género, el peso corporal, la dieta y el estado de salud general del paciente, la biodisponibilidad y las características farmacodinámicas del compuesto particular y su modo y la vía de administración, el tiempo o el intervalo en el cual tiene lugar la administración, el régimen de dosis seleccionado, la respuesta del paciente individual al ingrediente activo, la enfermedad específica involucrada, el grado o la implicancia o la severidad de la enfermedad, la clase de tratamiento concurrente (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otros terapéuticos coadministrados), y otras circunstancias relevantes.

- 20 De este modo, puede ser satisfactorio en algunos casos administrar menos de la cantidad mínima antes mencionada, por lo que en otros casos el límite superior establecido puede ser excedido. El tratamiento puede iniciarse con dosificaciones más pequeñas, las cuales son inferiores a la dosis óptima del compuesto. De ahí en adelante, la dosificación puede incrementarse mediante pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones individuales distribuidas a lo largo del día.

- 25 30 Las siguientes realizaciones de ejemplo ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique lo contrario, son en peso, las partes son en peso. Las relaciones de solvente, las relaciones y concentraciones de dilución informadas para el líquido/ soluciones líquidas se basan cada una de ellas en el volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Ac	acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
Ac.	acuoso (solución)
Boc	ter-butoxicarbonilo
br.	ancho (¹ H-RMN señal)
Bu	butilo
cat.	catalítico
conc.	concentrado
d:	doblete (¹ H-RMN señal)
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetildantoína
DCI	ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
Periodinano Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona
DIPEA	<i>N,N-diisopropiletilamina</i>
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización por impacto de electrones (EM)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electro aspersion (EM)
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
GC-MS	Cromatografía gaseosa-espectroscopía de masa acoplada
h	hora(s)
Hal	halógeno
¹ H-RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear protónica
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
iPr	isopropilo
LC-MS	Cromatografía líquida-espectroscopía de masa acoplada
Me	metilo
MeOH	metanol
min...	minuto(s)
EM	espectroscopía de masa
m/z	relación masa a carga (EM)

ES 2 591 203 T3

NBS	N-bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
NCS	N-clorosuccinimida
de teo.	de teoría (rendimiento químico)
Pd/C	paladio sobre carbón
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd(dba) ₂	bis(dibencilidenacetona)paladio
Ph	Fenilo
PPA	ácido polifosfórico
q	cuarteto (¹ H-RMN señal)
Cuant.	cuantitativo (rendimiento)
rac	racémico
R _f	factor de retención TLC
RP	fase inversa (HPLC)
ta	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención (HPLC)
s	singulete (¹ H-RMN señal)
sat.	saturada (solución)
t	triplete (¹ H-RMN señal)
TBAF	<i>tetra-n-butilamonio fluoruro</i>
TBDMS	<i>ter-butildimetilsililo</i>
TBTU	tetrafluoroborato <i>N</i>-[(1<i>H</i>-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-<i>N</i>-metil-metanaminio
tBu	ter-butilo
<i>ter</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada

Procedimientos LC-MS y GC-MS:

Procedimiento 1 (LC-MS):

5 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 litro de agua + 0,5 ml 50% de ácido fórmico acuoso, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo + 0,5 ml 50% de ácido fórmico ac.; gradiente: 0,0 min 90% A \rightarrow 0,1 min 90% A \rightarrow 1,5 min 10% A \rightarrow 2,2 min 10% A; temperatura: 50°C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (LC-MS):

10 Instrumento: Sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 litro de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo + 0,25 99% ml 50% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% A \rightarrow 1,2 min 5% A \rightarrow 2,0 min 5% A; horno: 50°C; caudal: 0,40 ml/min; detección 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 litro de agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100% A \rightarrow 2,75 min 5% A \rightarrow 4,5 min 5% A; horno: 40°C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

5 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 litro de agua + 0,25 ml 99% de ácido fórmico, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo + 0,25 99% ml 50% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% A \rightarrow 1,2 min 5% A \rightarrow 2,0 min 5% A; horno: 50°C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

10 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 litro de agua + 0,5 ml 50% de ácido fórmico acuoso, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo + 0,5 ml 50% de ácido fórmico ac.; gradiente: 0,0 min 97% A \rightarrow 0,5 min 97% A \rightarrow 3,2 min 5% A \rightarrow 4,0 min 5% A; temperatura: 50°C; caudal: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 6 (GC-MS):

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

Procedimiento 7 (LC-MS):

20 Instrumento EM: Waters Micromass QM; Instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm, 3,5 μ ; eluyente A: 1 litro de agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% A \rightarrow 0,2 min 98% A \rightarrow 3,0 min 5% A \rightarrow 4,5 min 5% A; temperatura: 40°C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (LC-MS):

25 Instrumento EM: Waters Micromass ZQ; Instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm, 3,5 μ ; eluyente A: 1 litro de agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 litro de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% A \rightarrow 0,2 min 98% A \rightarrow 3,0 min 5% A \rightarrow 4,5 min 5% A; temperatura: 40°C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimientos generales de purificación (Véase tabla I y II a continuación):

Procedimiento P1:

30 RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente acetonitrilo/ 0,2% ácido trifluoroacético ac.).

Procedimiento P2:

RP-HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente acetonitrilo/ agua + 0,1% amoníaco ac.).

Procedimiento P3:

RP-HPLC preparativa (Sunfire C18, gradiente acetonitrilo/ agua).

35 Procedimiento P4:

RP-HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente acetonitrilo/ agua + 0,05% amoníaco ac.).

Procedimiento P5:

40 El producto obtenido a partir de la purificación por RP-HPLC precedente se disuelve en metanol y se filtra a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluye con metanol, y el filtrado se evapora.

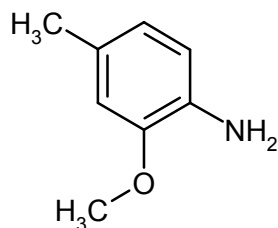
Procedimiento P6:

Una solución del producto en acetato de etilo se lava con solución de hidrógeno carbonato de sodio seguido de solución de cloruro de sodio acuoso saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.

Materiales de partida e intermediarios:

Intermediario 1A

2-metoxi-4-metilaniлина



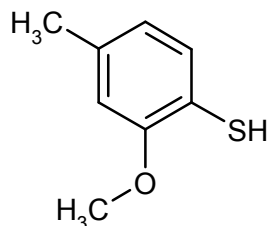
5 Una mezcla de 5-metil-2-nitroanisol (265 g, 1,58 moles) y 10% Pd/C (39,75 g) en THF (1,32 L) se agitó durante toda la noche a ta bajo 1 atm de hidrógeno. La filtración sobre kieselguhr y la evaporación dieron 216,1 g del producto bruto el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 2,39 min; MS (ESIpos): m/z = 138 (M+H)⁺

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

Intermediario 2A

10 2-metoxi-4-metilbencenotiol

Procedimiento 1:

15 Una solución de nitrito de sodio (7 g, 101,4 mmoles) en agua (25 ml) se agregó gota a gota a una solución enfriada (0°-5°C) del intermediario 1A (13,7 g, 100 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) y agua (85 ml). Después de agitar a 0°C durante 10 min, se agregó acetato de sodio (15 g, 182,8 mmoles). La mezcla resultante se agregó gota a gota a una solución caliente (70°-80°C) de O-etil ditiocarbonato de potasio (30 g, 187,1 mmoles) en agua (140 ml), se agitó entre 70°C y 80°C durante 1 h y posteriormente se enfrió hasta ta. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se colocó en una solución 1,3 M de hidróxido de potasio en etanol (300 ml). Se agregó glucosa (8 g), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. Posteriormente, el solvente de etanol se evaporó, y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido sulfúrico acuoso 6N. Se agregó polvo de zinc (15 g) cuidadosamente, y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 30 min. La mezcla posteriormente se enfrió hasta 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 de sodio y se evaporaron dando 14,3 g del producto bruto el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

Procedimiento 2:

30 A 2,9 litros de THF se agregó una solución tibia de 355 ml (6,67 moles) ácido sulfúrico concentrado en 1,1 litro de agua. A 50°C, se agregaron 293 g (1,33 moles) cloruro 2-metoxi-4-metilbencenosulfonilo bajo agitación. Posteriormente, 521 g (7,97 moles) de polvo de zinc se agregaron cuidadosamente en porciones (espumando), y la reacción levemente exotérmica se enfrió en un baño acuoso para mantener una temperatura de 50°-55°C. La mezcla posteriormente se agitó a 55°C durante 3 h. El avance de la reacción se controló por TLC (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 95:5). La mezcla de reacción se vertió en 13,6 litros de agua, 6,8 litros diclorometano se agregaron, y la mezcla se agitó durante 5 min. Después de decantar del zinc remanente y separación de fase, la fase acuosa se extrajo una vez más con 6,8 litros diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 35 10% de salmuera, se secaron y se evaporaron a 40°C a presión reducida dando 237 g de producto bruto. Este material se usó en el próximo paso sin purificación posterior. Una muestra analítica se obtuvo por cromatografía de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (97:3) como eluyente.

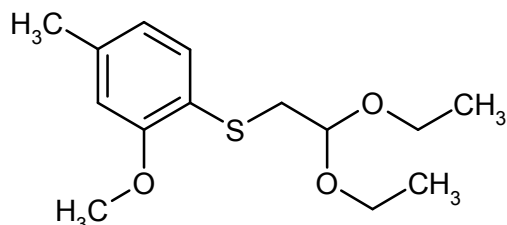
LC-MS (procedimiento 1): Tr = 1,21 min; MS (ESIneg): m/z = 153 (M-H)⁻

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,17 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,63 (br. s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

ppm.

Intermediario 3A

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



5 Se suspendieron 237 g material bruto del intermediario 2A, 287 g (1,46 moles) bromoacetaldehído-dietilacetal y 862 g (2,65 moles) carbonato de cesio en 2 litros de DMF. La temperatura de reacción aumentó inicialmente hasta 40°C, posteriormente se continuó con la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre 10 litros de agua y 2,7 litros de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con otra porción de 2,7 litros acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10% salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (95:5) como eluyente.

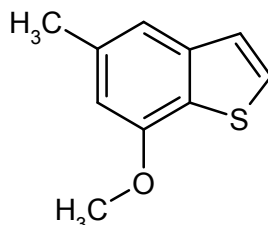
Rendimiento: 236 g de un aceite (66% de teor.)

GC-MS (procedimiento 6): Tr = 6,03 min; MS (Elpos): m/z = 270 (M)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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.

Intermediario 4A

7-metoxi-5-metil-1-benzotiofeno



20 A una mezcla de reflujo de 13 g ácido polifosfórico y 150 ml clorobenceno se agregó gota a gota una solución de 5,2 g (19,2 mmoles) del intermediario 3A, y se continuó con el reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, la capa orgánica se decantó, y el residuo y el matraz se enjuagaron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo (3,76 g) se cromatografió sobre gel de sílice con isohexano/0-10% acetato de etilo como eluyente.

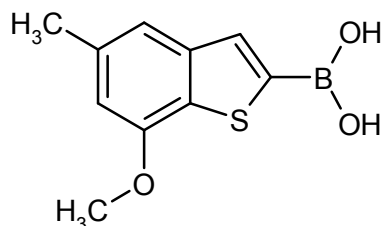
Rendimiento: 1,69 g de un aceite (49% de teor.)

25 GC-MS (procedimiento 6): Tr = 5,20 min; MS (Elpos): m/z = 178 (M)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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.

Intermediario 5A

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



30

5 Bajo atmósfera de argón, 26,7 g (150 mmoles) del intermediario 4A se disolvieron en 270 ml de THF y se enfriaron hasta -70°C. Entre -70°C y -65°C, 66 ml (165 mmoles) de una solución 2,5 N de *n*-butilitio en hexano se agregaron gota a gota dentro de 20 min, dando por resultado la formación de un precipitado de color blanco. Después de agitar durante 1 h a -70°C, 41,5 ml (180 mmoles) tri isopropil borato se agregaron a esta temperatura dentro de 10 min (dando por resultado una suspensión espesa). Se continuó con la agitación durante 1 h a -70°C, antes que la mezcla de reacción se dejara entibiar hasta ta durante toda la noche. Posteriormente, se agregaron 400 ml de solución de cloruro de amonio acuosa saturada, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo una vez más con THF. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. Al residuo obtenido de este modo, se agregaron 200 ml de agua y 86 ml de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N. La solución se lavó dos veces con DCM, posteriormente se acidificó con 35 ml de 3 M ácido sulfúrico, y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. El precipitado se filtró por succión y se secó durante toda la noche a 45°C al vacío.

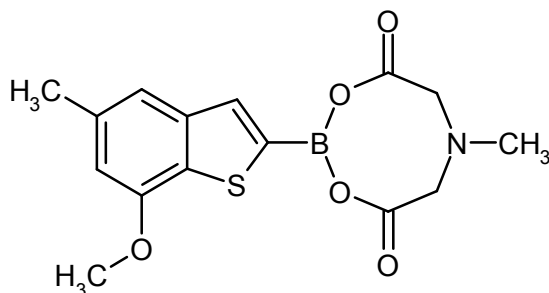
Rendimiento: 28,25 g de un sólido incoloro (94% puro por LC-MS, 80% de teor.)

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

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

Intermediario 6A

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



20 Se disolvieron 6,3 g (28,4 mmoles) del intermediario 5A y 4,2 g (28,4 mmoles) ácido 2,2'-(metilimino)diacético en una mezcla de 45 ml DMSO y 400 ml tolueno y se sometió a reflujo durante 16 h usando una trampa Dean-Stark. Después de la evaporación, el residuo se colocó 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. Un sólido de color blanco precipitó el cual se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar un primer cultivo (5,52 g) del compuesto del título. Un segundo cultivo (3,32 g) se obtuvo después de la evaporación de la lejía madre y de la cromatografía flash sobre una capa de gel de sílice usando ciclohexano/0-100% acetato de etilo en forma de eluyente.

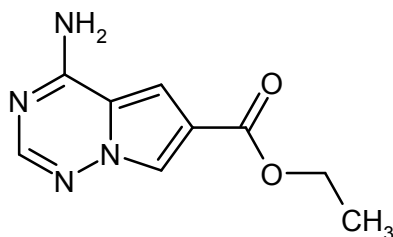
Rendimiento: 8,84 g (pureza total 92,5% por LC-MS, 87% de teor.)

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

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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.

Intermediario 7A

4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



35 Una solución de 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo (3,9 g, 24,5 mmoles; preparación descrita en Solicitud de Patente Internacional PCT WO 2007/064883) en etanol (124,8 ml) se agitó con ácido sulfúrico concentrado (62,4 ml) a 80°C durante toda la noche. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se vertió en 800 g de hielo y se llevó hasta pH 6-7 con solución de hidróxido de sodio acuoso concentrado. Se agregaron

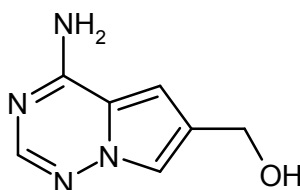
acetato de etilo (500 ml) y diclorometano (500 ml) a la suspensión, y la mezcla resultante se filtró sobre kieselguhr. La capa orgánica se separó de la capa acuosa. El sólido se disolvió en agua caliente (1 l), y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se trituró con una mezcla de isopropanol/éter dietílico, y el sólido se filtró dando 2,5 g (49% de teor.) del compuesto del título.

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

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,11-7,97 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (br. s, 1H), 4,27 (q, 2H), 1,30 (t, 3H) ppm.

Intermediario 8A

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



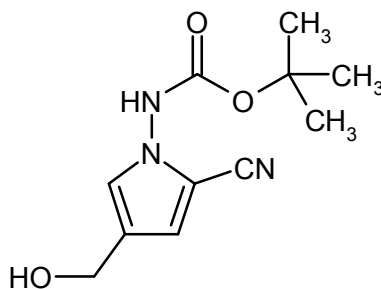
Una solución helada del intermediario 7A (3,0 g, 14,5 mmoles) en THF (30 ml) se trató con una solución 1M de trietilborohidruro de litio 1M en THF (58 ml) y se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente hasta 0°C, se templó con metanol, se entibió lentamente hasta ta y se adsorbió sobre kieselguhr. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1 → 4:1 gradiente) dio 2,21 g (92,5% de teor.) del compuesto del título.

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

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

Intermediario 9A

[2-ciano-4-(hidroximetil)-1H-pirrol-1-il]carbamato de *ter*-butilo



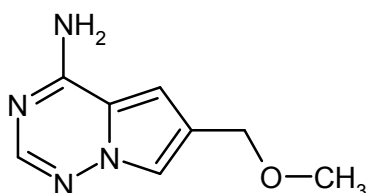
Bajo argón, una solución 1M de bromuro de metilmagnesio en THF (13,3 ml) se agregó durante 15 min a una solución de (4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il)carbamato de *ter*-butilo (3,7 g, 12,09 mmoles; preparación descrita en Solicitud de Patente Internacional PCT WO 2007/064883, Intermediario AAE, Etapa 3) en THF (37 ml) se enfrió hasta -60°C. Después de 30 min, una solución 1,6M de *n*-butilitio en hexano (15,1 ml, 24,2 mmoles) se agregó durante 10 min a la reacción, y la mezcla resultante se agitó entre -60°C y -40°C durante 1 h. Posteriormente, se agregó paraformaldehído (1,09 g, 36,3 mmoles) a la reacción, y la mezcla de reacción se entibió lentamente hasta ta y se agitó durante toda la noche. Después de templar con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:1) dio 2,04 g (69% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 238 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,79 (br. s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,28 (d, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Intermediario 10A

6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Procedimiento 1:

5 Una solución del intermediario 8A (1,3 g, 7,9 mmoles) en THF (25 ml) se trató con cloruro de tionilo (1,15 ml, 15,8 mmoles) y se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en metanol (25 ml) y se trató con acetato de sodio (1,3 g, 15,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h a 65°C y posteriormente se evaporó nuevamente. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 100:2) dio 787 mg (55% de teor.) del compuesto del título.

Procedimiento 2:

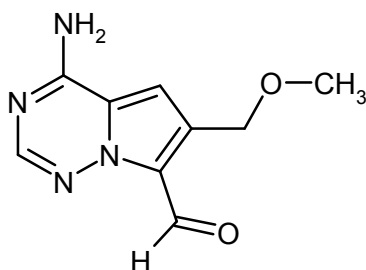
10 Una solución del intermediario 9A (6,14 g, 25,88 mmoles) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a ta durante 5 h. Después de diluir con metanol (73 ml), se continuó con la agitación a ta durante toda la noche. Posteriormente, se agregaron fosfato de potasio (54,9 g, 258,65 mmoles) y acetato formamidinio (13,46 g, 129,32 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 17 h. La mezcla de reacción se evaporó, se agregó solución de cloruro de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con diclorometano seguido de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1 → 20:1) dio 2,36 g (49% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 179 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,77 (s, 1H), 7,69 (br. s, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,25 (s, 3H) ppm.

20 Intermediario 11A

4-Amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



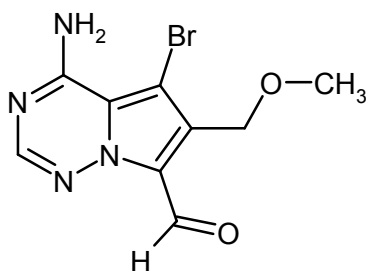
25 Se agregó cloruro de fosforilo (13,7 ml, 147,18 mmoles) a una solución del intermediario 10A (5,24 g, 29,43 mmoles) en DMF (80 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8 h, posteriormente cuidadosamente se templó con agua y se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuoso 4 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Una solución del residuo en metanol (50 ml) se trató con acetato de sodio (2,41 g, 29,43 mmoles) y se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron, dando 2,66 g del producto bruto el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 207 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,35 (s, 1H), 8,20 (br. s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,39 (s, 3H) ppm.

35 Intermediario 12A

4-amino-5-bromo-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



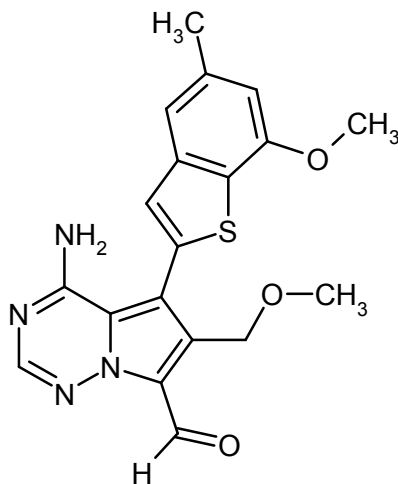
Una solución del intermediario 11A (bruto, 2,66 g) en DMF (30 ml), se enfrió hasta -30°C , se trató con una solución de *N*-bromosuccinimida (NBS; 2,52 g, 14,19 mmoles) en DMF (14 ml). La mezcla resultante se entibió lentamente hasta 0°C . Después de 1 hora, la mezcla se entibió hasta ta, se agitó durante otros 15 min y posteriormente se templó con solución de tiosulfato de sodio acuoso 1 M. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo, dando 1,1 g (100% de pureza, 30% de teor.) en forma de un primer cultivo del compuesto del título. El filtrado restante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1 \rightarrow 1:3) dio otros 1,39 g (70% de pureza, 26% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,67 min; MS (ESIpos): $m/z = 283/285 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,36$ (s, 1H), 8,63 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,23 (br. s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,26 (s, 3H) ppm.

Intermediario 13A

15 4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



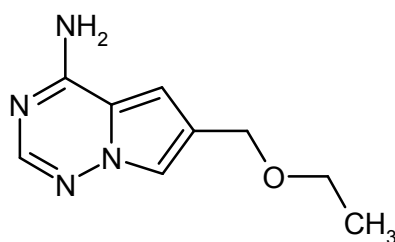
Bajo argón, una solución de fosfato de potasio acuoso 0,5 M desgasificada (9,9 ml) se agregó a una solución del intermediario 12A (710 mg, 2,49 mmoles), el intermediario 5A (921 mg, 3,73 mmoles) y (2'-aminobifenil-2-il)-(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 196 mg, 249 μmoles ; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) en THF desgasificado (28,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 5:1 \rightarrow 1:1) dio 550 mg (51% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,06 min; MS (ESIpos): $m/z = 383 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,50$ (s, 1H), 8,43 (br. s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (br. s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Intermediario 14A

6-(etoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Procedimiento 1:

A una suspensión de 2 g (12,2 mmoles) del intermediario 8A en 40 ml de THF se agregaron 1,78 ml (24,4 mmoles) cloruro de tionilo a ta dentro de 20 seg. La mezcla se agitó durante 1,5 h, posteriormente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se disolvió en 40 ml etanol. Se agregaron 2 g (24,4 mmoles) acetato de sodio, y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h 45 min. La mezcla de reacción se evaporó nuevamente, y se agregó solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad, dando 2,02 g de producto bruto el cual se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (0-2%) en forma de eluyente.

Rendimiento: 1,37 g (58% de teor.).

Procedimiento 2:

Etapa 1: Una solución del intermediario 9A (2,3 g, 9,69 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (24 ml, 96,9 mmoles) y se agitó a ta durante 130 min. Posteriormente, la suspensión se filtró, y el precipitado se lavó con 1,4-dioxano (5 ml) y se secó al vacío dando 1,01 g (54% de teor.) del compuesto intermediario clorhidrato 1-amino-4-(clorometil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

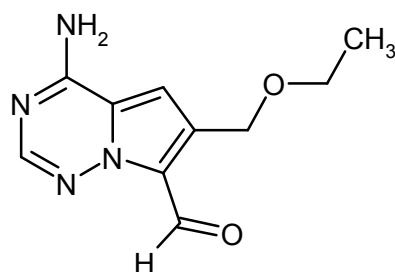
Etapa 2: se disolvió 1-amino-4-(clorometil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo clorhidrato recién preparado de la etapa 1 (0,3 g, 1,82 mmoles) en etanol (10 ml) y se agitó a ta durante 5 min. La solución transparente se trató con acetato de formamidina (813 mg, 7,81 mmoles) y fosfato de potasio (1,66 g, 7,81 mmoles) y se agitó primero a ta durante 3 días, posteriormente a 80°C durante 10,5 h. Se agregó más acetato de formamidina (488 mg, 4,69 mmoles), y la mezcla se agitó durante otros 18 h a 80°C. La mezcla posteriormente se enfrió hasta ta, y se agregaron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano, se adsorbió sobre tierra de diatomea, se secaron al vacío y finalmente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente 0-10% metanol/diclorometano) dando 260 mg (78% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 2,02 min; MS (ESIpos): m/z = 193 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,77 (s, 1H), 7,59-7,74 (br. s, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,46 (q, 2H), 1,13 (t, 3H) ppm.

30 Intermediario 15A

4-amino-6-(etoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



A una solución de 2,1 g (10,9 mmoles) del intermediario 14A en 40 ml de DMF seco, se agregaron 5,1 ml (54,6 mmoles) de cloruro de fosforilo gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 60°C durante 10 h. Posteriormente, se agrego agua cuidadosamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los intermediarios reactivos se destruyeron (Control por HPLC). La solución ácida se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida.

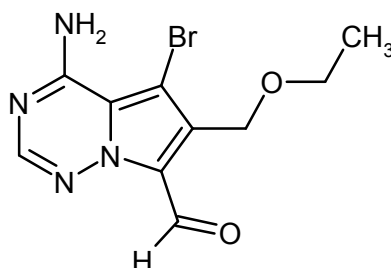
Rendimiento: 1,94 g (pureza 90%, 81% de teor.)

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 221 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,35 (s, 1H), 8,14-8,26 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 1,20 (t, 3H) ppm.

5 Intermediario 16A

4-amino-5-bromo-6-(etoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



10 A una solución de 73 g (0,33 moles) del intermediario 15A en 1,9 litros de DMF se agregó gota a gota una solución de 65 g (0,37 moles) de NBS en 200 ml de DMF a -15°C. La mezcla se dejó entibiar hasta 0°C y se agitó durante 3 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en 2% de solución de tiosulfato de sodio acuoso bajo agitación, y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo al vacío.

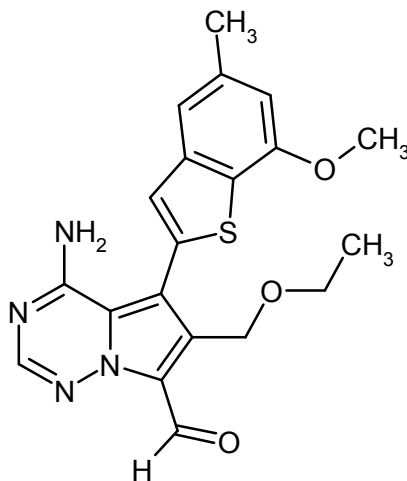
Rendimiento: 85,6 g (86% de teor.)

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 299/301 (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,36 (s, 1H), 8,62 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,22 (br. s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,49 (q, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Intermediario 17A

4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



20 Bajo una atmósfera de argón, 714 mg (pureza 85%, 2,03 mmoles) del intermediario 16A, 946 mg (2,84 mmoles) del intermediario 6A y 160 mg (0,2 mmoles) (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) se suspendieron en 15,5 ml de THF. Posteriormente, se agregaron 15,5 ml de una solución de fosfato de potasio acuoso 0,5 M desgasificada, y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (100 g) con 10-50% acetato de etilo/ ciclohexano en forma de eluyente.

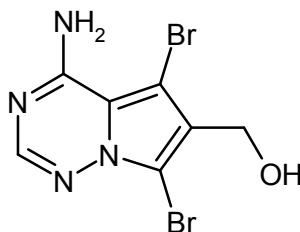
Rendimiento: 452 mg (75% puro por HPLC, 42% de teor.)

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,38 min; MS (ESIpos): m/z = 397 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,50 (s, 1H), 8,42 (br. s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (br. s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,02 (t, 3H) ppm.

Intermediario 18A

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



5

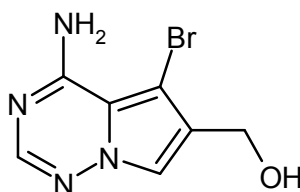
Una solución del intermediario 8A (5 g, 30,4 mmoles) en THF (100 ml) se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (9,58 g, 33,5 mmoles) y se agitó a ta durante 2 h. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 6,60 g (64% de teor.) del compuesto del título.

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

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,23 (br. s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,94 (br. s, 1H), 5,09 (br. s, 1H), 4,43 (s, 2H) ppm.

Intermediario 19A

(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metanol



15

Una suspensión del intermediario 18A (3,7 g, 11,5 mmoles) en THF (800 ml) se calentó bajo agitación hasta disolución completa. La mezcla se enfrió posteriormente hasta -78°C , y una solución 1,6M de *n*-butillitio en hexanos (20 ml, 32,1 mmoles) se agregó gota a gota. Después de 5 min, se agregó otra porción de solución de *n*-butillitio 1,6 M (1,5 ml, 2,29 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 5 min, posteriormente se templó con metanol (5 ml) y se entibió hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada, solución de cloruro de sodio acuosa saturada y acetato de etilo. Después de la separación de fase, la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Las fases acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 2,87 g del producto bruto el cual se usó en etapas subsiguientes sin purificación posterior.

20

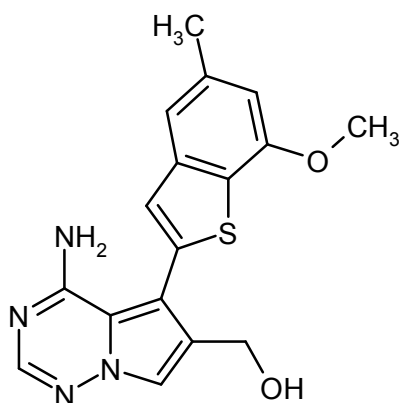
25

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

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,41-7,89 (br. s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,13-6,48 (br. s, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,45 (d, 2H) ppm.

Intermediario 20A

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



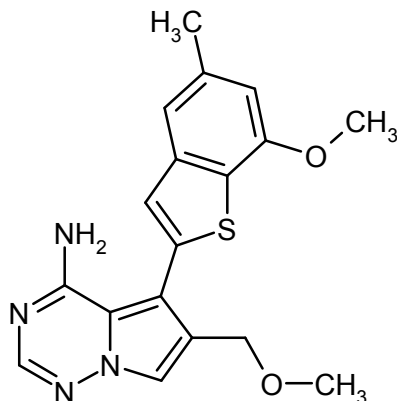
5 Una suspensión del intermediario 19A (70% de pureza, 2,52 g, 7,26 mmoles), el intermediario 6A (3,63 g, 10,9 mmoles) y fluoruro de cesio (5,51 g, 36,3 mmoles) en una mezcla de THF/agua (10:1; 80 ml) se desgasificó bajo argón. Se agregó 4-(di-*ter*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilina-dicloropaldio (2:1; 176 mg, 0,248 mmoles) , y la mezcla resultante se desgasificó nuevamente y se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción posteriormente se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, y la capa 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 filtró y se secó al vacío para dar 1,97 g (90% de pureza, 72% de teor.) del compuesto del título.

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

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,91 (s, 1H), 7,5-8,1 (br. s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,5-6,0 (br. s, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Intermediario 21A

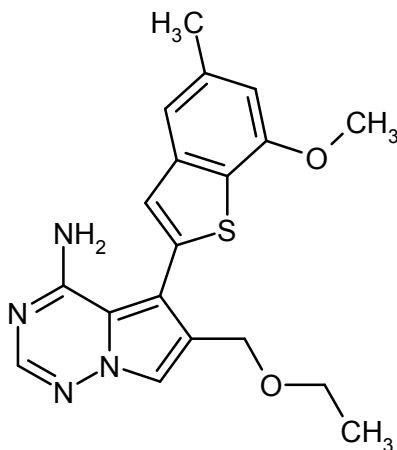
6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



- 5 Una solución del intermediario 20A (400 mg, 1,17 mmoles) en diclorometano (12 ml) se trató con cloruro de tionilo (128 μ l, 1,76 mmoles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se colocó en metanol (12 ml) y se trató con DIPEA (409 μ l, 2,35 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche y posteriormente se evaporó nuevamente. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 \rightarrow 95:5) dio 388 mg (93% de teor.) del compuesto del título.
- 10 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 355 (M+H)⁺
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Intermediario 22A

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

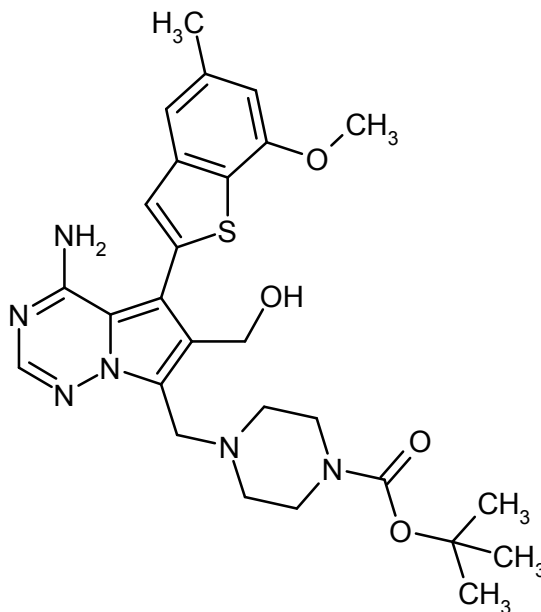


- 15 El intermediario 20A (200 mg, 587 μ moles) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (64 μ l, 881 μ moles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se sometió a reflujo en etanol (5 ml) durante 1 h, posteriormente se trató con DIPEA (204 μ l, 1,17 mmoles) y se sometió a reflujo nuevamente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó, y el producto bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 \rightarrow 95:5) dando 202 mg (90% de teor.) del compuesto del título.
- 20 LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,32 min; MS (ESIpos): m/z = 369 (M+H)⁺
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,31-7,59 (br. s, 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 (br. s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,08 (t, 3H) ppm.

Intermediario 23A

- 25 4-[[4-amino-6-(hidroximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-1-

carboxilato de *ter*-butilo



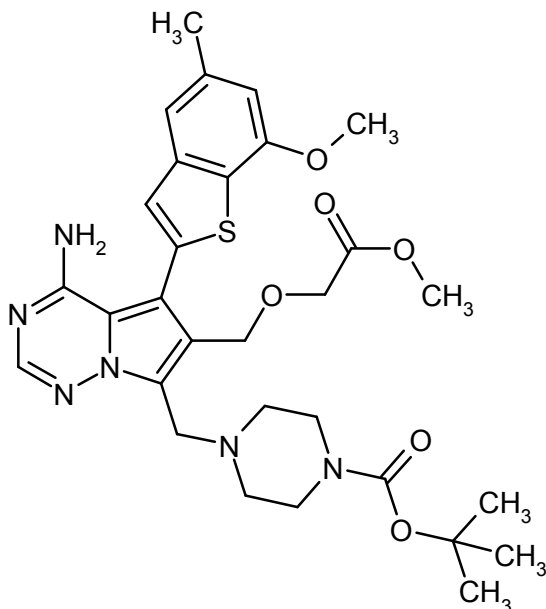
- 5 Una solución del intermediario 20A (9,5 g, 27,9 mmoles) en ácido acético (136,8 ml) se trató con piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (6,24 g, 33,49 mmoles) y 37% de solución de formaldehído acuosa (2,5 ml, 33,49 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 2,5 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró en etanol en ebullición (100 ml). El sólido se filtró y se lavó con etanol y éter dietílico dando 9,70 g (58% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 539 (M+H)⁺

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,94 (s, 1H), 7,13-7,35 (m, 2H, superposición con pico de CHCl₃), 6,67 (s, 1H), 5,86 (br. s, 1H), 5,54 (br. s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,45 (br. s, 4H), 2,59-2,48 (m, 7H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Intermediario 24A

4-({4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-[(2-metoxi-2-oxoetoxi)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



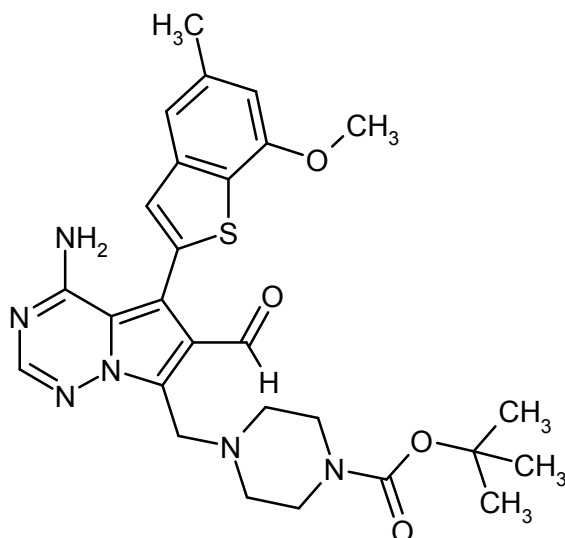
- 5 Una solución del intermediario 23A (300 mg, 556 μ moles) en diclorometano (12 ml) se trató con cloruro de tionilo (81 μ l, 1,11 mmoles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en metilglicolato recién destilado (2,5 ml) y se trató con DIPEA (485 μ l, 2,78 mmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h, posteriormente se evaporó nuevamente, y metilglicolato en exceso se removió por destilación. La purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:5) dio 136 mg (33% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 611 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 7H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Intermediario 25A

- 15 4-{{4-amino-6-formil-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil}piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



Una solución del intermediario 23A (300 mg, 556 μ moles) en diclorometano (4,2 ml) se trató con Periodinano Dess-

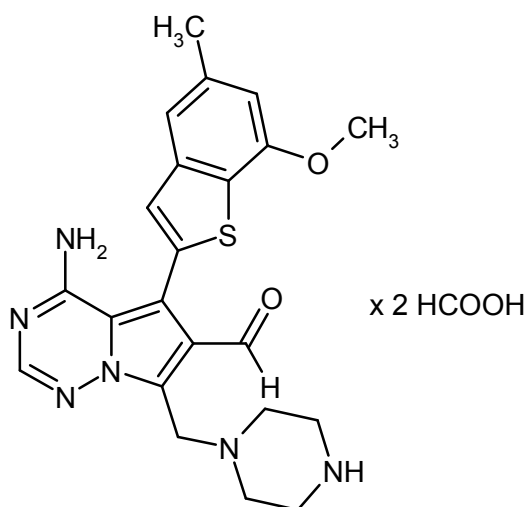
5 Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona; 307 mg, 724 μ moles) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se templó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (1:1) y se agitó a ta durante 30 min. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1 \rightarrow 100% acetato de etilo) dio 273 mg (87% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 537 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,02 (s, 1H), 8,44-8,18 (br. s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,01-5,74 (br. s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,48-2,40 (m, 7H), 1,38 (s, 9H) ppm.

10 Intermediario 26A

4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído bis(formiato)



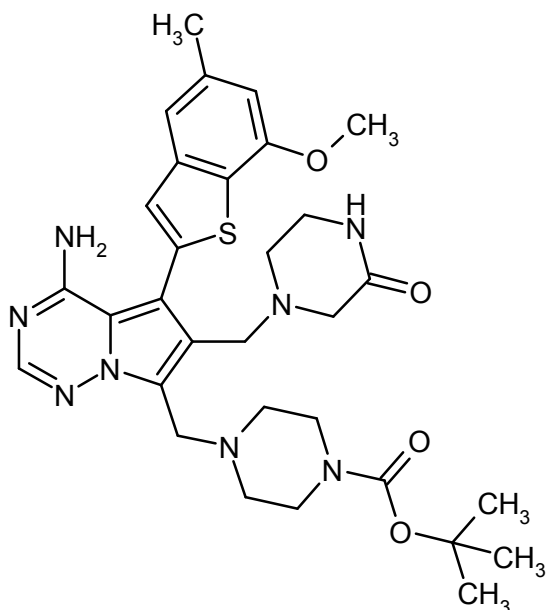
15 Una solución del intermediario 23A (80 mg, 148 μ moles) en THF (3,9 ml) se trató con Periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona; 94 mg, 222 μ moles) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se templó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (1:1). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 34 mg (52% de teor.) del compuesto del título.

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,02 (s, 1H), 8,29 (br. s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 4H), 2,63-2,56 (m, 4H), 2,46 (s, 3H) ppm.

25 Intermediario 27A

4-({4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

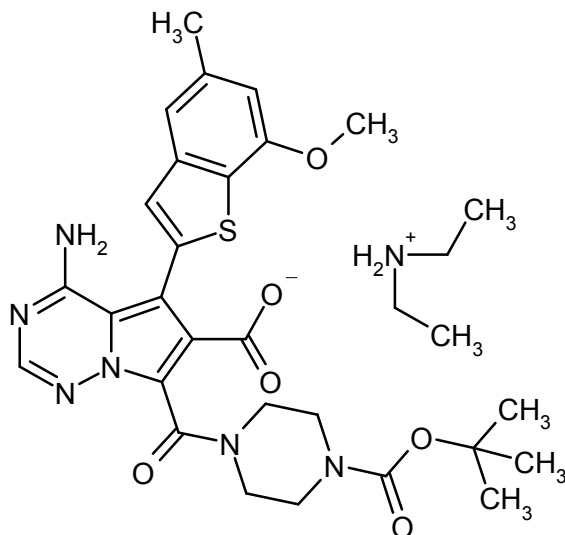


5 Una solución del intermediario 25A (185 mg, 344 μ moles) en THF (4,6 ml) se trató con 2-oxopiperazina (344 mg, 3,4 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (365 mg, 1,7 mmoles) y ácido acético (39 μ l, 689 μ moles). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, posteriormente se adsorbió sobre kieselguhr y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano \rightarrow diclorometano/metanol 100:8) dando 221 mg (cuant.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 621 (M+H)⁺.

Intermediario 28A

10 *N*-etiletanaminio 4-amino-7-[[4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato



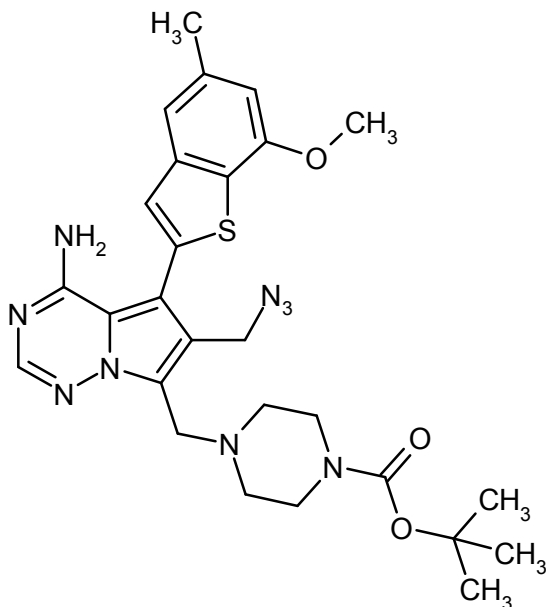
15 Una solución del intermediario 25A (70 mg, 130 μ moles) en THF/agua (10:1, 4,85 ml) se trató con una solución 2 M de 2-metil-2-buten en THF (521 μ l, 1,04 mmoles) y dihidrógenofosfato de sodio (107 mg, 783 μ moles) y se agitó a ta durante 5 min. Se agregó clorito de sodio (70 mg, 783 μ moles), y la mezcla resultante se agitó a ta durante toda la noche. Después de diluir con agua, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente 5-50% acetonitrilo/agua + 0,05% dietilamina) dando 18 mg (21% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 1): Tr = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 567 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): *inter al.* δ = 8,26-7,89 (br. s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,64-5,33 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,80 (q, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, 6H) ppm.

Intermediario 29A

5 4-[[4-amino-6-(azidometil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



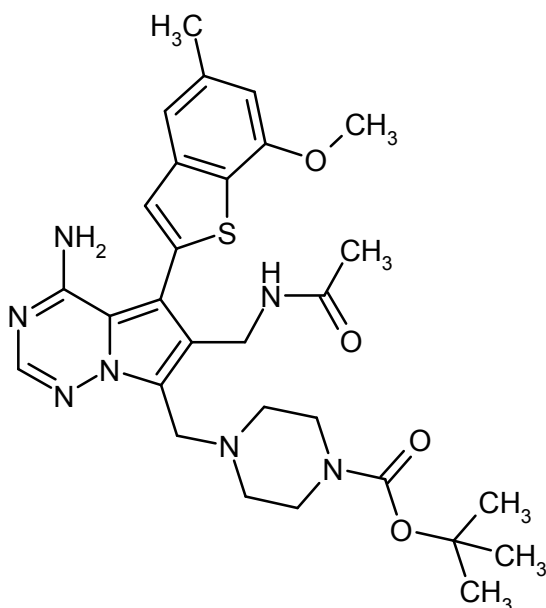
10 Una solución del intermediario 23A (150 mg, 0,278 mmoles) en diclorometano (7,5 ml) se trató con cloruro de tionilo (40 μl , 0,56 mmoles) y se agitó a *ta* durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en DMF (6 ml) y se trató con azida de sodio (362 mg, 5,57 mmoles) y yoduro de sodio (208 mg, 1,39 mmoles). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 1 h, posteriormente se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 98:2 \rightarrow 100% acetato de etilo) dio 95,8 mg (57% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 564 (M+H)⁺

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20-7,80 (br. s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,05-5,55 (br. s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 4H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Intermediario 30A

20 4-[[6-(acetamidometil)-4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



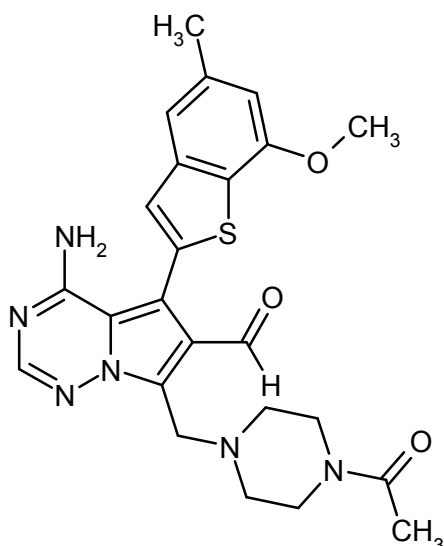
5 Una mezcla del intermediario 29A (320 mg, 567 μ moles), 10% Pd/C (320 mg) y anhídrido acético (106 μ l, 1,13 mmoles) en metanol (32 ml) se agitó durante 90 min bajo 1 atm de hidrógeno a ta. La mezcla posteriormente se filtró a través de kieselguhr, y el filtrado se evaporó. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1 \rightarrow 100% acetato de etilo) dio 440 mg (cuant.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 580 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02-7,97 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27 (br. d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,31-3,24 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Intermediario 31A

10 7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído

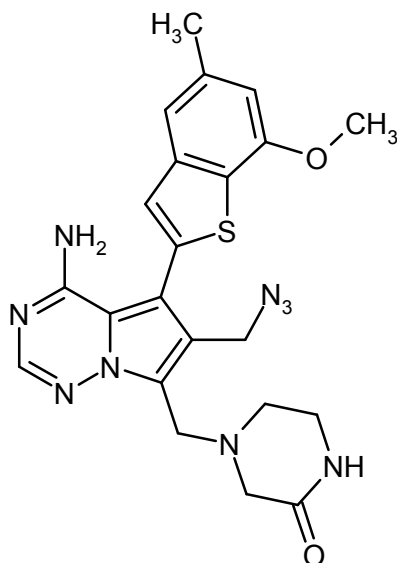


15 Una solución del ejemplo 55 (678 mg, pureza 89%, 1,26 mmoles) en diclorometano (4 ml) que contiene tamices moleculares (4Å) se trató con Periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona; 623 mg, 1,47 mmoles) y se agitó a ta durante 5 min. La mezcla de reacción posteriormente se adsorbió sobre tierra de diatomea y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de 30-100% de acetato de etilo/ciclohexano, posteriormente 0-10% de metanol/diclorometano) dando 449 mg (49% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 479 (M+H)⁺.

Intermediario 32A

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



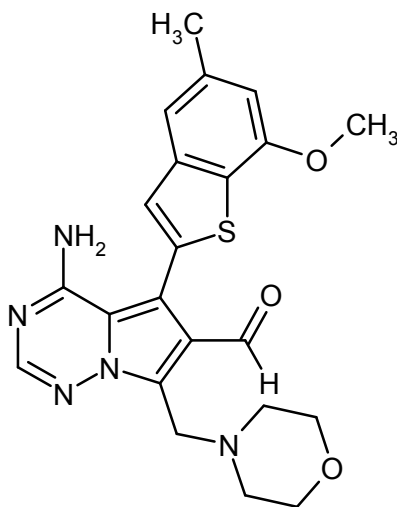
5 Una solución del ejemplo 13 (59 mg, 130 μ moles) en diclorometano (3,5 ml) se trató con cloruro de tionilo (19 μ l, 261 μ moles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en DMF (2,8 ml) y se trató con yoduro de sodio (97 mg, 652 μ moles) y azida de sodio (169 mg, 2,6 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Después de diluir con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, la fase acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 \rightarrow 90:10) dio 35 mg (56% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,04 min; MS (ESIpos): m/z = 478 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02 (s, 1H), 7,75 (br. s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Intermediario 33A

15 4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído

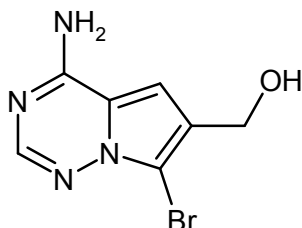


20 Una solución del ejemplo 50 (710 mg, pureza 70%, 1,13 mmoles) en diclorometano (5 ml) que contiene tamices moleculares (4Å) se trató con Periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona; 623 mg, 1,47 mmoles) y se agitó a ta durante 5 min. La mezcla de reacción posteriormente se adsorbió sobre tierra de diatomea y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de 30-100% acetato de etilo/ciclohexano) dando 386 mg (72% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 438 (M+H)⁺.

Intermediario 34A

(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metanol



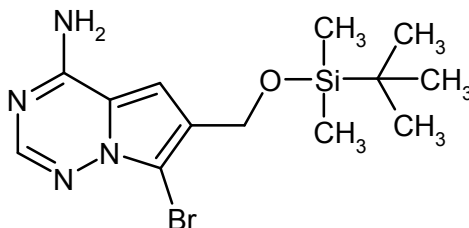
- 5 Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (87 mg, 0,305 mmoles) en THF (1 ml) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 8A (100 mg, 0,609 mmoles) en THF (4 ml) y metanol (2 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 16 h, posteriormente se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1 → 10:1) dio 55 mg (32% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 243/245 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,74-7,94 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,48 (d, 2H) ppm.

Intermediario 35A

7-bromo-6-({*ter*-butil(dimetil)silil}oxi)metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



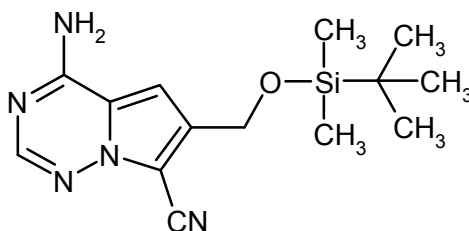
- 15 Una solución del intermediario 34A (885 mg, 3,64 mmoles) en DMF (11 ml) se trató con *ter*-butildimetilsilil cloruro (823 mg, 5,46 mmoles) e imidazol (743 mg, 10,92 mmoles) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 100 mg, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 100% acetato de etilo) dio 1,36 g (93% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 357/359 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98-7,68 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

25 Intermediario 36A

4-amino-6-({*ter*-butil(dimetil)silil}oxi)metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



- 30 Bajo argón, una mezcla del intermediario 35A (880 mg, 2,46 mmoles), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II)-diclorometano [PdCl₂(dppf) x DCM] (120 mg, 0,148 mmoles), bis(dibencilidenacetona)paldio [Pd(dba)₂] (135 mg, 0,148 mmoles), cianuro de zinc (578 mg, 4,92 mmoles), polvo

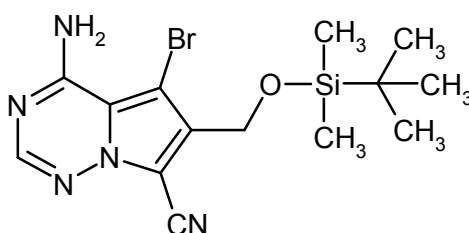
de zinc (64 mg, 0,985 mmoles) y acetato de zinc (180 mg, 0,985 mmoles) en DMF desgasificado/agua (100:1, 9,2 ml) se agitó a 160°C durante toda la noche. La mezcla de reacción posteriormente se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 100 mg, y las mezclas combinadas se adsorbieron sobre kieselguhr, se filtró sobre otra capa de kieselguhr y eluyó con *ter-butil metil éter*. El filtrado se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada, y la capa acuosa se extrajo nuevamente tres veces con *ter-butil metil éter*. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) dio 453 mg (44% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 304 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,22-8,35 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H) ppm.

Intermediario 37A

4-amino-5-bromo-6-({*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



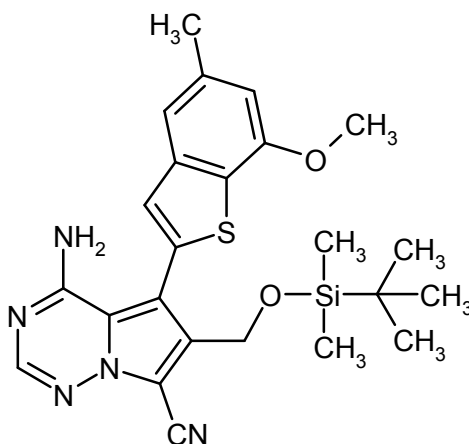
Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (621 mg, 2,17 mmoles) en THF (20 ml) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 36A (1,1 g, 3,62 mmoles) en THF (80 ml) a -50°C. La mezcla resultante se entibió lentamente hasta ta, se agitó durante 2 h y posteriormente se templó con 10% de solución de tiosulfato de sodio acuoso y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Un precipitado sólido de la solución de acetato de etilo se filtró y se lavó con acetato de etilo, dando 508 mg (100% de pureza, 36% de teor.) en forma de un primer cultivo del compuesto del título. El filtrado restante se secó sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se precipitó a partir de DMSO y se lavó con DMSO y acetato de etilo dando otros 498 mg (85% de pureza, 26% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,70 min; MS (ESIpos): m/z = 382/384 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H) ppm.

Intermediario 38A

4-amino-6-({*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



Bajo argón, una solución del intermediario 37A (459 mg, 1,29 mmoles) en THF desgasificado (14,8 ml) se agregó a (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 152 mg, 0,19 mmoles; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) y el intermediario 6A (647 mg, 1,94 mmoles). La solución de fosfato de potasio 0,5 M desgasificado (5,1 ml) se agregó gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción posteriormente se combinó con las mezclas de reacción de las anteriores series analíticas de 70 mg, 90 mg y 500 mg y se evaporaron. La purificación del residuo

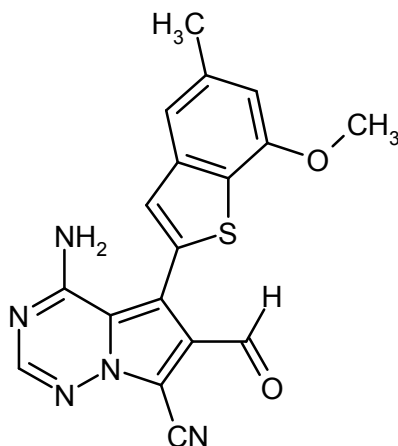
por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 100% acetato de etilo) dio 1,0 g (58% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 480 (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,57-8,35 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,28-6,03 (br. s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H) ppm.

Intermediario 39A

4-amino-6-formil-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



10 Una solución del ejemplo 68 (250 mg, 0,684 mmoles) en diclorometano (5 ml) se trató con periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona; 377 mg, 0,889 mmoles) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 50 mg, se templó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (1:1) y se agitó a ta durante 30 min. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/25% acetato de etilo → 100% acetato de etilo) dio 102 mg (24% de teor.) del compuesto del título.

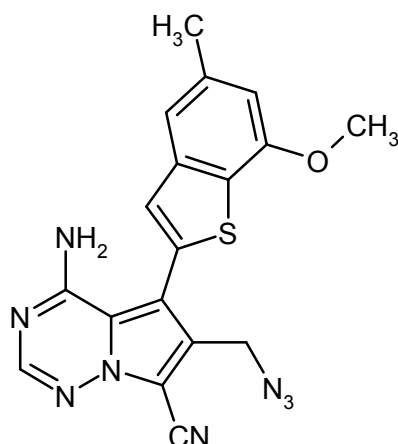
15

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 364 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,86 (s, 1H), 8,78 (br. s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,51 (br. s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Intermediario 40A

20 4-amino-6-(azidometil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



25 Una solución del ejemplo 68 (100 mg, 273 μmoles) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (39 μl, 547 μmoles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en DMF (6 ml) y se trató con yoduro de sodio (205 mg, 1,36 mmoles) y azida de sodio (355 mg, 5,47 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche, posteriormente se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas

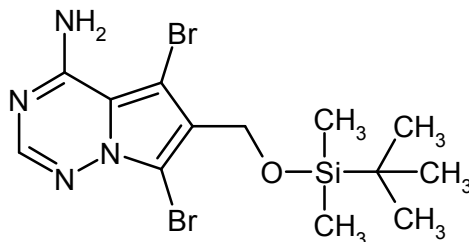
orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron dando 91 mg del producto bruto el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 391 (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,65-8,45 (br. s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,41-6,10 (br. s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Intermediario 41A

5,7-dibromo-6-((*ter*-butil(dimetil)silil)oxi)metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



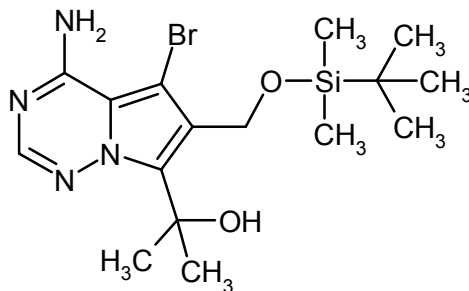
- 10 Una solución del intermediario 18A (2 g, 6,21 mmoles) en DMF (20 ml) se trató con imidazol (846 mg, 12,4 mmoles) y *ter*-butildimetilsilil cloruro (1,12 g, 7,45 mmoles) y se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción posteriormente se diluyó con agua (200 ml) y se agitó a ta durante otros 2 h. La filtración del sólido dio 2,46 g (88% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H)⁺

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,49-8,05 (br. s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,15-6,76 (br. s, 1H), 4,64 (s, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

Intermediario 42A

2-[4-amino-5-bromo-6-((*ter*-butil(dimetil)silil)oxi)metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]propan-2-ol



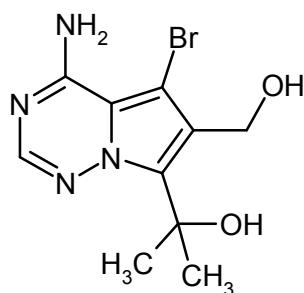
- 20 Bajo argón, una solución del intermediario 41A (1 g, 2,29 mmoles) en THF (40 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con una solución 1,6M de metillitio en éter dietílico (1,5 ml, 2,40 mmoles). Después de agitar durante 10 min a -78°C, se agregó una solución 1,6M de *n*-butilitio en hexanos (1,58 ml, 2,52 mmoles), y se continuó con la agitación durante 10 min. Se agregó acetona (1,68 ml, 22,92 mmoles), y la mezcla resultante se entibió lentamente hasta ta y se agitó a ta durante 18 h. La reacción posteriormente se templó con agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1) dio 306 mg (30% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 415/417 (M+H)⁺

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,23-7,85 (br. s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,05-6,82 (br. s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,66 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 6H) ppm.

Intermediario 43A

2-[4-Amino-5-bromo-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]propan-2-ol



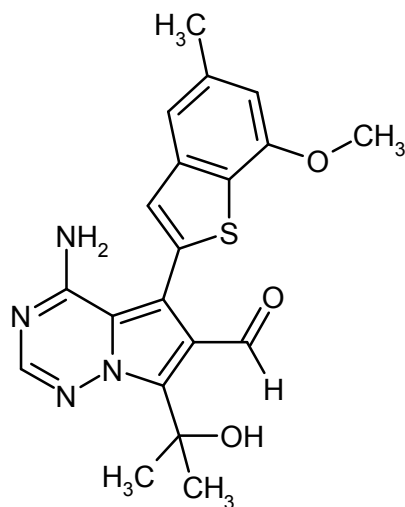
5 Una solución del intermediario 42A (304 mg, 0,732 mmoles) en THF (15 ml) se trató con una solución 1M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (768 μ l, 768 μ moles) y se agitó a ta durante 2 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (20 ml), posteriormente se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-30% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 180 mg (67% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 301/303 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,21-7,90 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,09-6,60 (br. s, 1H), 5,90 (br. s, 1H), 5,03 (br. s, 1H), 4,63 (s, 2H), 1,66 (s, 6H) ppm.

Intermediario 44A

4-amino-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído



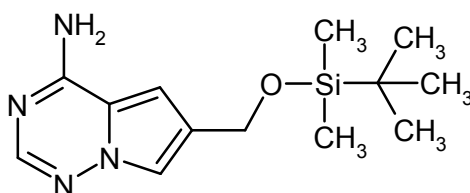
15 Una solución del ejemplo 73 (135 mg, pureza 89%, 302 μ moles) en diclorometano (7 ml) se trató con Periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona; 166 mg, 392 μ moles) y se agitó a ta durante 70 min. La mezcla de reacción se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 18 mg (45 μ moles) y se templó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (1:1). La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando 143 mg (pureza 77%, 92% de teor.) del compuesto del título.

20

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 397 (M+H)⁺.

Intermediario 45A

6-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

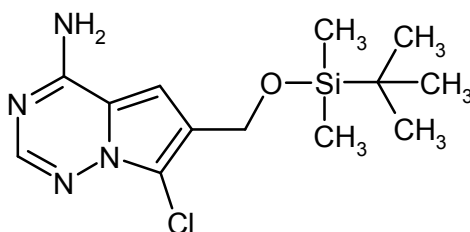


5 Una solución de 1,5 g (9,14 mmoles) del intermediario 8A en 15 ml DMF seco se trató con 1,65 g (10,96 mmoles) *ter*-butildimetilsilil cloruro y 1,24 g (18,27 mmoles) imidazol y se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml agua y se agitó durante 5 min. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío a 45°C. Rendimiento: 2,28 g (90% de teor.).

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,12 min; MS (ESIpos): m/z = 279 (M+H)⁺.

Intermediario 46A

6-((*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



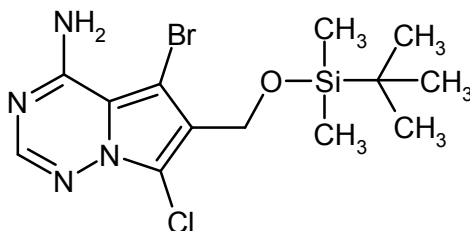
10 Una solución de 2 g (7,18 mmoles) del intermediario 45A en 20 ml de THF se trató con 893 mg (6,47 mmoles) *N*-clorosuccinimida en 6 porciones durante 60 min a -10°C. Se continuó con la agitación durante 15 min a -10°C, posteriormente la mezcla se dejó entibiar hasta ta. Otros 192 mg (1,44 mmoles) *N*-clorosuccinimida se agregaron a ta, y se continuó con la agitación durante toda la noche. Aproximadamente un décimo de la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetoneitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 94 mg (4% de teor.) del compuesto del título. La mayor parte de la mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con isohexano/acetato de etilo 5-66% como eluyente, dando 899 mg (40% de teor.) del compuesto del título. Total rendimiento: 993 mg (44% de teor.).

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,45 min; MS (ESIpos): m/z = 313 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69-8,04 (m, 3H), 7,0 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H) ppm.

Intermediario 47A

5-Bromo-6-((*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



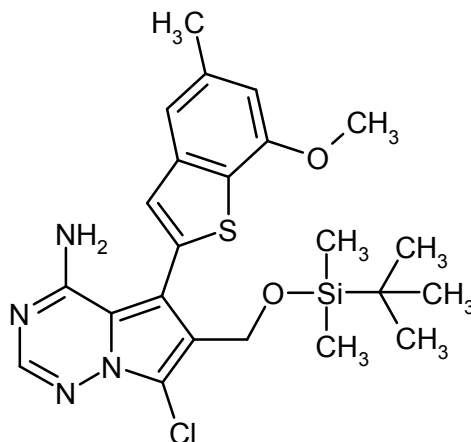
25 Una solución de 890 mg (2,85 mmoles) del intermediario 46A en 20 ml DMF se trató con 506 mg (2,85 mmoles) *N*-bromosuccinimida en porciones durante 1 h a -10°C. Se continuó con la agitación durante 3 h a -10°C y posteriormente durante toda la noche a ta. Se agregó agua (200 ml) , y la mezcla se agitó durante 2 h. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 45°C. Rendimiento: 997 mg (89% de teor.).

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,82 min; MS (ESIpos): m/z = 391/393/395 (M+H)⁺

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,32 (br. s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,97 (br. s, 1H), 4,66 (s, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

Intermediario 48A

6-((*ter*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-cloro-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



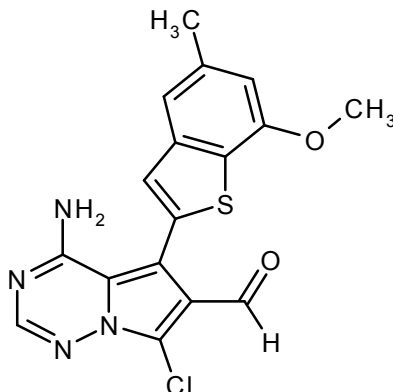
5 Bajo una atmósfera de argón, un matraz se cargó con 800 mg (2,04 mmoles) del intermediario 47A, 680 mg (2,04 mmoles) del intermediario 6A, 80 mg (0,1 mmoles) (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) y 1,3 g (6,13 mmoles) fosfato de potasio. Posteriormente, 30 ml de una mezcla de 1,4-dioxano/agua desgasificada (5:1) se agregaron, y la solución se agitó a 70°C durante 1 h. Otros 680 mg (2,04 mmoles) del intermediario 6A y 32 mg (0,04 mmoles) (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1) se agregaron, y la agitación a 70°C continuó durante 1 h. Este procedimiento se repitió tres veces hasta que el material de partida se consumió (control por LC-MS). Con la última porción de reactivos, además se agregaron 1,6 ml de solución 5 M de hidróxido de sodio ac. para obtener un valor de pH de 8-9. Al final del período de reacción, se agregaron 30 ml agua y 5 M ácido fórmico acuoso (pH 3-4) al cabo de lo cual se separó un aceite. Una parte de este aceite se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). Se obtuvieron dos fracciones del compuesto del título: 103 mg de un sólido (89% de pureza por LC-MS, 9% de teor.), y 23 mg de un sólido (100% de pureza por LC-MS, 2% de teor.). El resto del aceite y el sobrenadante se diluyeron con agua, se ajustó hasta pH 8-9 con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida, dando 2,1 g de un aceite. Este material se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con diclorometano/0-5% metanol como eluyente para dar otros 709 mg (43% de pureza por LC-MS, 31% de teor.) del compuesto del título. Total rendimiento: 42% de teor.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,57 min; MS (ESIpos): m/z = 489 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,08 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), -0,03 (s, 6H) ppm.

Intermediario 49A

25 4-amino-7-cloro-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído



30 A una suspensión de 166 mg (0,44 mmoles) del ejemplo 79 y tamices moleculares (3Å) en 3 ml de diclorometano se agregaron 207 mg (0,49 mmoles) periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 10 min a esta temperatura, posteriormente otros se agregaron 56 mg (0,13 mmoles) Periodinano Dess-Martin, y se continuó con la agitación durante 15 min a 5°C y 10 min a temperatura

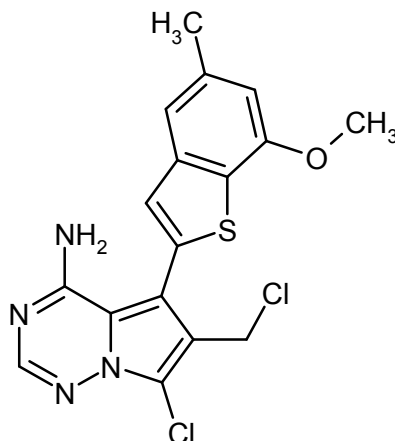
ambiente. Después de esto, la mezcla se adsorbió sobre tierra de diatomea y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con diclorometano/ 0-10% metanol como eluyente. Rendimiento: 100 mg de un sólido (92,7% puro por LC-MS, 56% de teor.).

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 373 (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,90 (s, 1H), 8,46 (br. s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,07 (br. s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Intermediario 50A

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

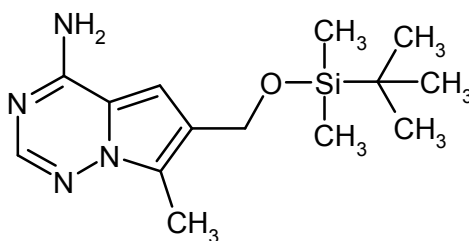


- 10 El compuesto del título se aisló en forma de subproducto en la preparación del ejemplo 79 (véase a continuación). Rendimiento: 9,2 mg (10% de teor.).

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 2,98 min; MS (ESIpos): m/z = 393/395 (M+H)⁺.

Intermediario 51A

6-([*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15

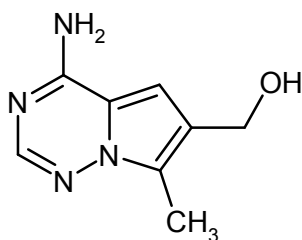
A una solución de 3 g (8,4 mmoles) del intermediario 35A en 60 ml 1,4-dioxano bajo una atmósfera de argón se agregaron 171 mg (0,21 mmoles) de PdCl₂(dppf) x DCM y posteriormente gota a gota durante 10 min 16,8 ml de una solución 2 M de dimetilzinc en tolueno (causando un incremento en la temperatura desde 22°C hasta 31°C). Se continuó con la agitación primero durante 10 min a temperatura ambiente, posteriormente durante 13 h a 90°C. Después de esto, se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción a ta, y la suspensión se agitó durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se colocó en agua y acetato de etilo y se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró y se descartó, las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron dando 2,45 g (92% de pureza por LC-MS, 92% de teor.) del compuesto del título.

- 20 LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,18 min; MS (ESIpos): m/z = 293 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98-7,78 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm.

Intermediario 52A

(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metanol

Procedimiento 1:

A una solución de 100 mg (0,28 mmoles) del intermediario 35A en 2 ml 1,4-dioxano bajo una atmósfera de argón se agregaron 6 mg (0,01 mmoles) de PdCl₂(dppf) x DCM y posteriormente gota a gota durante 10 min 0,56 ml de una solución 2 M de dimetilzinc en tolueno. La mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche, posteriormente se evaporó, y el residuo se trató con acetonitrilo y 5 M ácido fórmico acuoso. El precipitado se filtró, el filtrado se evaporó, y el residuo se colocó en DMSO/acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). Rendimiento: 33 mg (66% de teor.).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,79 (s, 1H), 7,47 (br. s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Procedimiento 2:

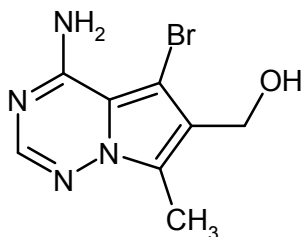
Bajo una atmósfera de argón, un recipiente de reacción de microondas se cargó con 750 mg (3,1 mmoles) del intermediario 34A, 515 μl (3,7 mmoles) trimetilboroxina, 786 mg (3,7 mmoles) fosfato de potasio y 73 mg (0,09 mmoles) (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)). Posteriormente, 13 ml de una mezcla de 1,4-dioxano/agua desgasificada (5:1) se agregaron, el recipiente se cerró, y la mezcla se calentó hasta 140°C durante 20 min en las microondas (4 bar, 50 wat). Otros 50 mg (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1) se agregaron, y la mezcla se calentó nuevamente hasta 140°C durante 20 min en las microondas. Se agregó otra porción de 515 μl de trimetilboroxina, y el recipiente se calentó nuevamente hasta 140°C durante 20 min. Este último procedimiento se repitió dos veces más con períodos de calentamiento de 30 min cada uno hasta que la LC-MS mostró que sólo quedaron pequeñas cantidades del material de partida. La mezcla se filtró sobre kieselguhr, se lavó con 1,4-dioxano, y los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. Este residuo se combinó con una serie analítica de 100 mg anterior y se purificó por RP-HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente 5-42% acetonitrilo/0,05% solución de hidróxido de amonio ac.). Rendimiento: 238 mg (38% de teor.).

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 0,51 min; MS (ESIneg): m/z = 177 (M-H)⁻

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,79 (s, 1H), 7,48 (br. s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Intermediario 53A

(4-amino-5-bromo-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metanol



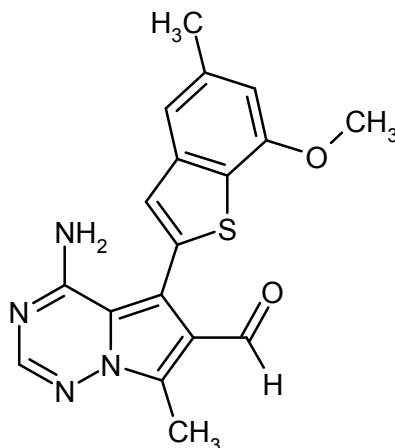
Una solución de 245 mg (1,38 mmoles) del intermediario 52A en 8,8 ml DMF se trató con 288 mg (1,62 mmoles) N-bromosuccinimida en porciones durante 2 h a -10°C. Se continuó con la agitación a -10°C durante 30 min y posteriormente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 50 ml agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se cromatografió flash sobre gel de sílice con diclorometano/0-15% metanol como eluyente. Rendimiento: 148 mg (42% de teor.).

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,42 min; MS (ESlpos): m/z = 257/259 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85 (s, 1H), 6,14-8,22 (ancho, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 2,43 (s, 3H) ppm.

Intermediario 54A

4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído



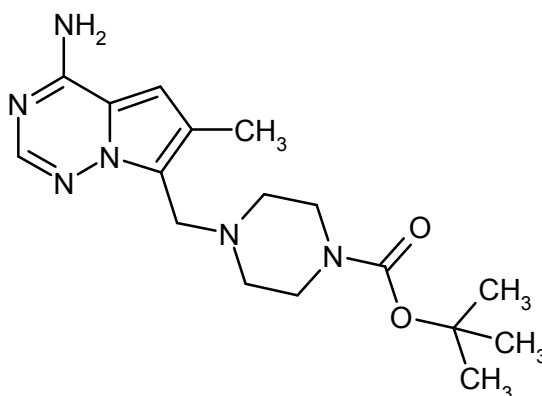
5 A una suspensión de 175 mg (0,49 mmoles) del ejemplo 75 y tamices moleculares (3Å) en 3,5 ml diclorometano se agregaron 230 mg (0,54 mmoles) Periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 5 min a esta temperatura, seguido de 30 min a ta. Después de esto, la mezcla se adsorbió sobre tierra de diatomea y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con isohexano/10-100% acetato de etilo como eluyente. Rendimiento: 139 mg de un sólido (79% de teor.).

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 2,34 min; MS (ESIpos): m/z = 353 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Intermediario 55A

ter-butilo 4-[(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato



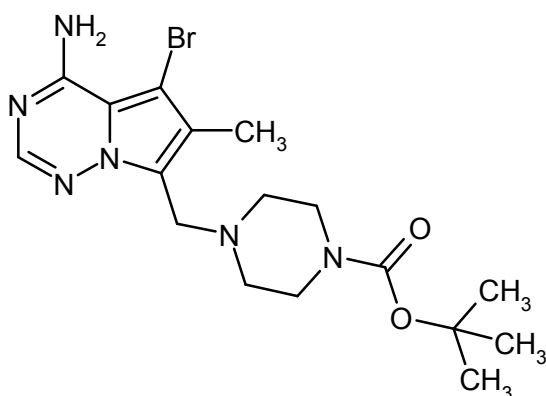
15 Una solución de 6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (500 mg, 3,3 mmoles; preparación descrita en Solicitud de Patente Internacional PCT WO 2007/056170) en ácido acético (8 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (328 μl, 4,04 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (754 mg, 4,04 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se colocó en acetato de etilo y se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando 1,2 g del producto bruto el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 347 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,79 (s, 1H), 7,51 (br. s, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,76 (br. s, 2H), 3,29-3,17 (m, 4H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Intermediario 56A

25 4-[(4-amino-5-bromo-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



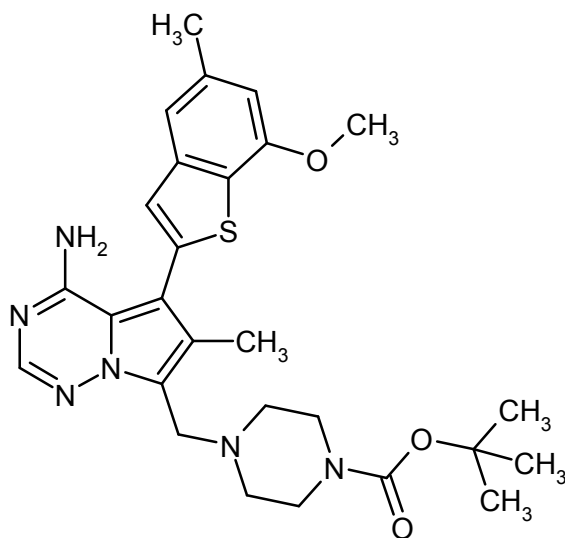
5 Una solución del intermediario 55A (1,17 g, 3,37 mmoles) en THF (20 ml) se enfrió hasta -60°C y se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (5,78 mg, 2,02 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a -60°C hasta -20°C . Después de esto, la mezcla de reacción se templó con 10% de solución de tiosulfato de sodio acuoso. La mayoría del solvente THF se evaporó al cabo de lo cual un sólido precipitó. La filtración y recristalización a partir de acetona dio 862 mg (59% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 425/427 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,29-7,62 (br. s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,17-6,44 (br. s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

10 Intermediario 57A

4-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

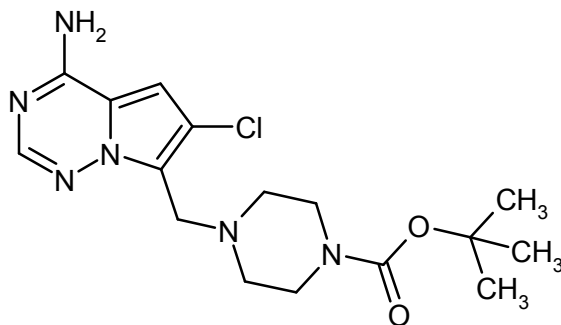


15 Una solución del intermediario 56A (100 mg, 235 μmoles) en 1,4-dioxano desgasificado (3 ml) se trató con Intermediario 6A (93 mg, 282 μmoles), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (S-Phos; 9,6 mg, 23 μmoles) y paladio diacetato (2,6 mg, 11 μmoles). Se agregó solución de fosfato de potasio ac. 3 M desgasificado (588 μl), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h. Se agregó otra porción del intermediario 6A (78 mg, 235 μmoles), y la agitación a 60°C continuó durante toda la noche. La mezcla de reacción se templó con solución de hidróxido de sodio 2 M ac., y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con
20 solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:2) dio 82 mg (62% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,30-3,23 (m, 4H, superposición con pico de agua), 2,45 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm.

Intermediario 58A

4-[(4-amino-6-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

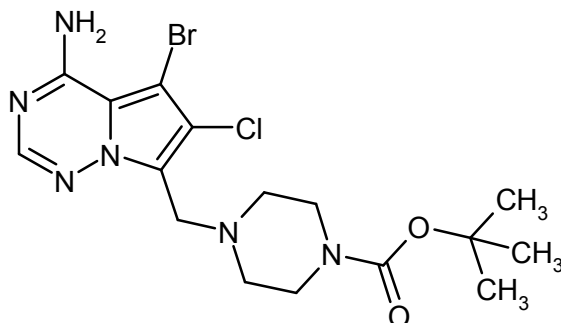
5 Siguiendo el procedimiento del intermediario 55A, 4 g (23,7 mmoles) 6-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (preparación descrita en Solicitud de Patente Internacional PCT WO 2007/064883) se hicieron reaccionar para dar 11,2 g del compuesto del título como material bruto, el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 367 (M+H)⁺

10 Una muestra de 67 mg de la correspondiente sal formiato, formiato 4-[(4-amino-6-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo, se aisló después de la RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) de 100 mg del material bruto obtenido anteriormente.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (br. s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,38 (br. s, 4H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Intermediario 59A

4-[(4-amino-5-bromo-6-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

15

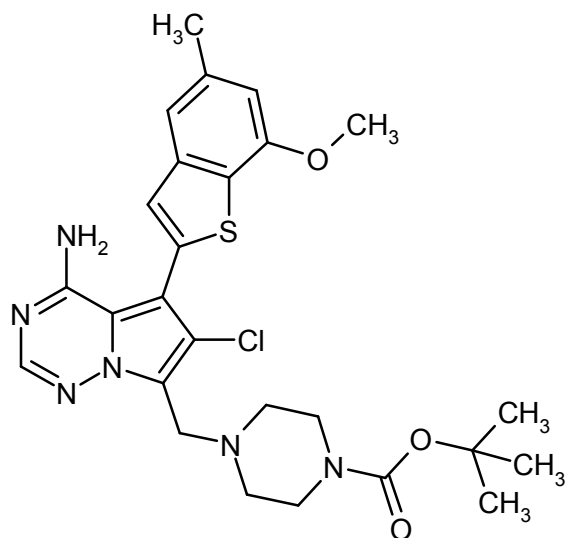
Siguiendo el procedimiento del intermediario 56A, 11 g (30 mmoles) del intermediario 58A se hicieron reaccionar para dar 1,17 g (9% de teor.) del compuesto del título después de la cromatografía flash sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 10:1) y subsiguiente RP-HPLC preparativa (Daiso C18, gradiente 40-65% acetonitrilo/agua).

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 445/447/449 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 7,96 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,37 (br. s, 4H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Intermediario 60A

4-[[4-amino-6-cloro-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

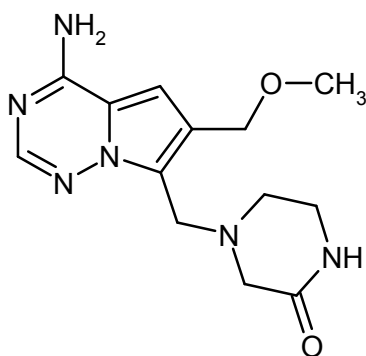


5 Bajo una atmósfera de argón, un matraz se cargó con 140 mg (0,31 mmoles) del intermediario 59A, 102 mg (0,46 mmoles) del intermediario 5A, 16 mg (0,02 mmoles) PdCl₂(dppf) x DCM y 122 mg (1,15 mmoles) carbonato de sodio. Después de la adición de 3 ml de 1,2-dimetoxietano desgasificado/agua (3:1), la suspensión se agitó a 60°C durante 2,5 h. Otras porciones del intermediario 5A (50 mg, 0,23 mmoles) y PdCl₂(dppf) x DCM (8 mg, 0,01 mmoles) se agregaron, y se continuó con la agitación a 40°C durante 2,5 h. Este último procedimiento se repitió una vez más hasta que el material de partida se consumió. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente a presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo (322 mg) se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) para dar 49 mg de una mezcla del compuesto del título y el derivado Boc desprotegido, 6-cloro-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina. Esta mezcla se usó como tal en la próxima etapa de reacción (véase el ejemplo 85).

10 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 543 (M+H)⁺, y Tr = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H)⁺.

15 Intermediario 61A

4-[[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-2-ona

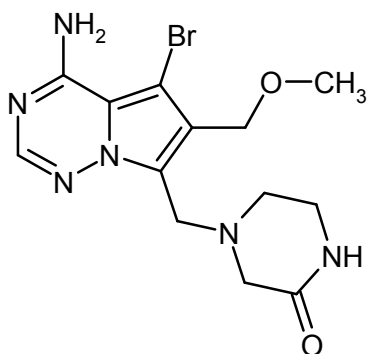


20 Una solución del intermediario 10A (5 g, 28,1 mmoles) y piperazin-2-ona (3,09 g, 30,9 mmoles) en ácido acético (85 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (3,15 ml, 42,1 mmoles) y se agitó a 60°C durante 16 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol y se adsorbió sobre tierra de diatomea. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (5-10% metanol/diclorometano) dio 3,91 g (46% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 291 (M+H)⁺.

25 Intermediario 62A

4-[[4-amino-5-bromo-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-2-ona



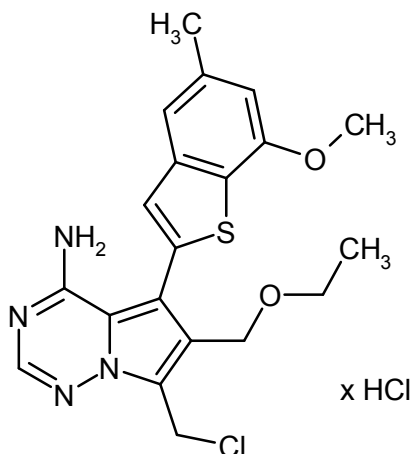
5 Una solución del intermediario 61A (3,9 g, 13,4 mmoles) en DMF (50 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con una solución de *N*-bromosuccinimida (2,63 g, 14,8 mmoles) en DMF (6 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Posteriormente, el solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en metanol y se adsorbió sobre tierra de diatomea. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (5-10% metanol/diclorometano) dio 1,99 g (39% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 369/371 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96-8,23 (br. s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,72-6,98 (br. s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (br. s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,56 (br. s, 2H) ppm.

10 Intermediario 63A

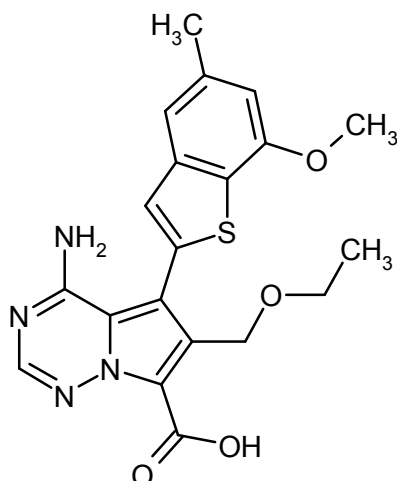
Clorhidrato 7-(clorometil)-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 Una suspensión del ejemplo 86 (1 g, 2,51 mmoles) en tolueno (60 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,83 ml, 25,1 mmoles), y la mezcla se agitó a ta durante toda la noche. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno a presión reducida tres veces dando 0,85 g (74% de teor.) del compuesto del título el cual se usó inmediatamente para la próxima etapa sin purificación posterior.

Intermediario 64A

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



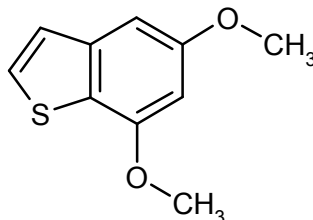
Una suspensión del intermediario 17A (5 g, 12,6 mmoles) en THF/agua (10:1, 220 ml) se trató con una solución 2 M de 2-metil-2-buteno en THF (31,5 ml, 63,1 mmoles) y con dihidrógenofosfato de sodio (6,96 g, 50,4 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 5 min. Posteriormente, se agregó clorito de sodio (4,56 g, 50,44 mmoles) , y la mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. La suspensión se filtró, y el sólido resultante se lavó con agua dando 4,24 g (74% de teor.) del compuesto del título el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 413 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,22 (br. s, 1H), 8,53-8,00 (br. s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,28-5,65 (br. s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm.

10 Intermediario 65A

5,7-dimetoxi-1-benzotiofeno



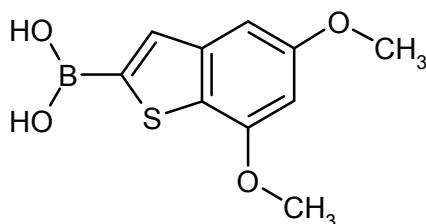
15 A una solución de 1-benzotiofeno-5,7-diol (1,16 g, 6,98 mmoles) en acetona (20 ml) bajo argón se agregaron carbonato de potasio (2,89 g, 20,9 mmoles) y yodometano (912 μl, 14,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 18 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se trató con una solución 7 M de amoníaco en metanol (10 ml) durante 30 min y posteriormente se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 40:1) dio 0,52 g (32% de teor.) del compuesto del título.

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

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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.

Intermediario 66A

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



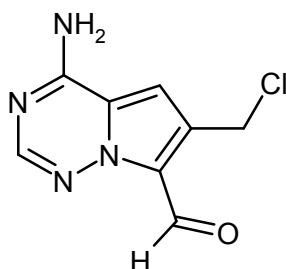
Bajo una atmósfera de argón, una solución 1,6M de *n*-butilitio en hexano (1,84 ml, 2,95 mmoles) se agregó gota a

5 gota a una solución del intermediario 65A (520 mg, 2,68 mmoles) en THF seco (5 ml) a -70°C . Después de 1 hora a -70°C , se agregó triisopropil borato (742 μl , 3,21 mmoles), y la mezcla se agitó durante 16 h mientras se entibiaba lentamente hasta a temperatura ambiente. Diclorometano y solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregaron, y el valor de pH se ajustó hasta 6 por la adición de 1 M ácido clorhídrico. 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 de columna sobre gel de sílice (primero eluyendo con diclorometano/metanol 40:1, posteriormente metanol, finalmente metanol/4 M cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano 10:1) dando 631 mg (71% de pureza, 71% de teor.) del compuesto del título.

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

10 Intermediario 67A

4-amino-6-(clorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído

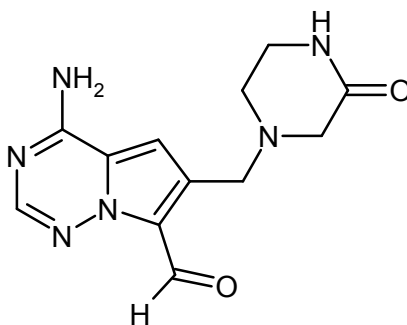


El intermediario 67A se aisló como un subproducto de la síntesis del intermediario 11A después de la cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/acetona 8:2 \rightarrow 7:3).

15 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,6 min; MS (ESIpos): m/z = 211/213 (M+H)⁺.

Intermediario 68A

4-Amino-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído

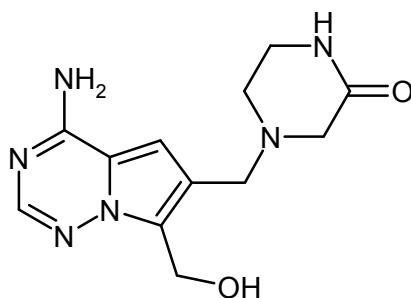


20 Una solución del intermediario 67A (11,03 g, 52,4 mmoles) y 2-oxopiperazina (6,82 g, 68,1 mmoles) en 331 ml DMF se trató a temperatura ambiente con DIPEA (13,7 ml, 78,6 mmoles) y se agitó durante toda la noche. El precipitado se filtró, se lavó con DMF y éter dietílico y posteriormente se secaron al vacío para dar 11,64 g del compuesto del título (89% de pureza, 72% de teor.).

LC-MS (procedimiento 7): Tr = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 275 (M+H)⁺.

Intermediario 69A

25 4-[[4-Amino-7-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil]piperazin-2-ona



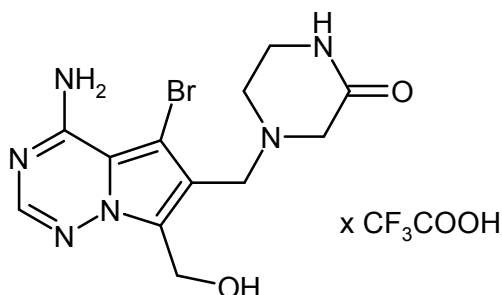
5 A una solución del intermediario 68A (10,17 g, 89% de pureza, 33,01 mmoles) en 1 M ácido clorhídrico (370 ml) y metanol (370 ml) a ta se agregó polvo de zinc (12,1 g, 185 mmoles), y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. Se agregó gel de sílice (100 g), y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol, los volátiles se evaporaron a presión reducida nuevamente, y el residuo se secó al vacío. El sólido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/7 M amoníaco en metanol 10:1 → 3:1) para dar 6,39 g del compuesto del título (60% de teor.).

LC-MS (procedimiento 8): Tr = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 277 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,83 (s, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,01 (br. s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (br. s, 2H), 3,14 (br. s, 2H), 2,95 (br. s, 2H), 2,58 (br. s, 2H) ppm.

Intermediario 70A

Trifluoroacetato 4-[[4-amino-5-bromo-7-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil]piperazin-2-ona



15 Una suspensión del intermediario 69A (1 g) en metanol/agua (10:1, 33 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,56 ml, 7,24 mmoles) para dar por resultado una solución transparente. Una solución de *N*-bromosuccinimida (708 mg, 3,98 mmoles) en metanol (30 ml) se agregó gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío para dar 700 mg del compuesto del título (41% de teor.).

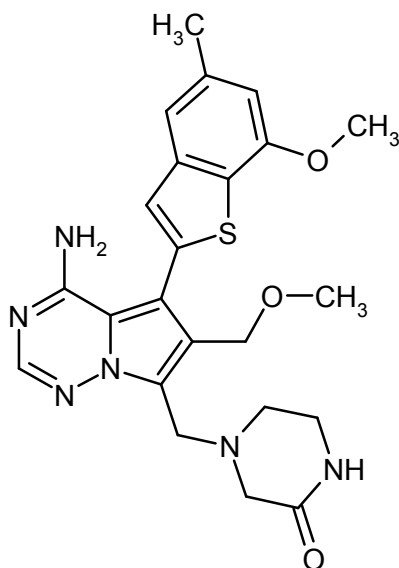
LC-MS (procedimiento 7): Tr = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 355/357 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 7,90 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,58 (br. t, 2H), 3,50 (br. t, 2H) ppm.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

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



Procedimiento 1:

Una solución del intermediario 13A (3 g, 7,84 mmoles) en metanol (87 ml) se trató con ácido acético (0,898 ml, 15,68 mmoles), 2-oxopiperazina (1,17 g, 11,76 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,98 g, 23,53 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 4,5 h. Se agregaron otras porciones de 2-oxopiperazina (392 mg, 3,9 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,3 g, 15,68 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se colocó en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1 → 10:1). El producto obtenido de este modo se trituró en metanol y se filtró dando 540 mg (14% de teor.) del compuesto del título. El licor madre metanólico se evaporó y el residuo se purificó por RP-HPLC dos veces (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). Las fracciones que contienen el producto bruto se combinaron y se neutralizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. El solvente de acetonitrilo se evaporó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron dando 395 mg (13% de teor.) en forma de un segundo lote del compuesto del título.

Procedimiento 2:

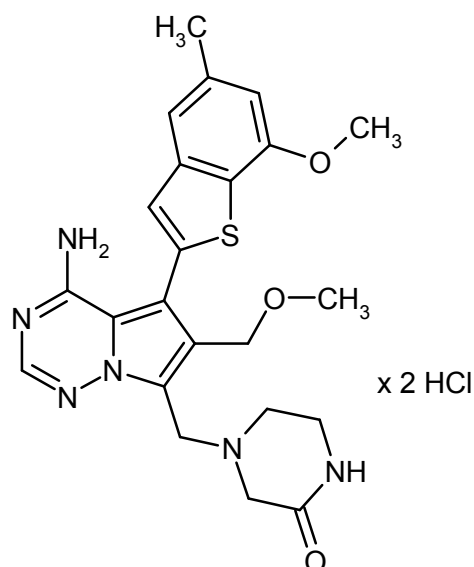
Una solución del intermediario 21A (291 mg, 0,82 mmoles) en ácido acético (2,9 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (104 µl, 1,39 mmoles) y 2-oxopiperazina (139 mg, 1,39 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h y posteriormente se evaporó. La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 184 mg (44% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,73 (br. s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,15-3,08 (br. s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,64 (br. t, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

25 Ejemplo 2

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



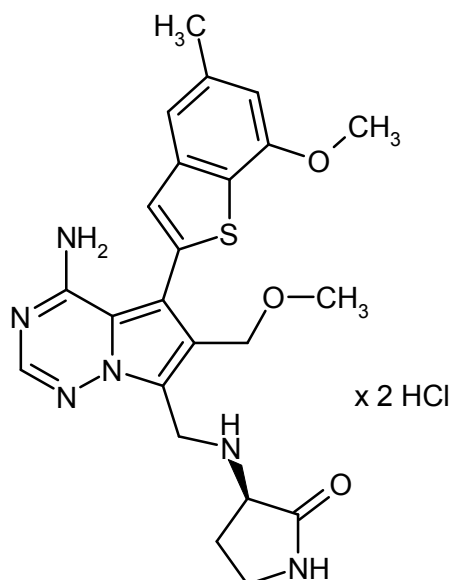
Una solución del ejemplo 1 (100 mg, 214 μ moles) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmoles). El solvente se evaporó dejando 130 mg (cuant.) del compuesto del título.

5 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,39 (br. s, 1H), 8,31-8,53 (br. s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,21-6,42 (br. s, 1H), 4,81 (br. s, 2H), 4,52 (br. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,32-3,72 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 3

10 Diclorhidrato (3R)-3-([4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)amino)pirrolidin-2-ona



Una solución del intermediario 13A (520 mg, 1,36 mmoles) en metanol (15 ml) y ácido acético (156 μ l, 2,7 mmoles) se trató con (R)-3-aminopirrolidin-2-ona (503 mg, 5,0 mmoles) y triacetoxiborohidruro (1,06 g, 5,0 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche y posteriormente se evaporó. La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) y liofilización del producto obtenido de este modo a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 272 mg (36% de teor.) del compuesto del título.

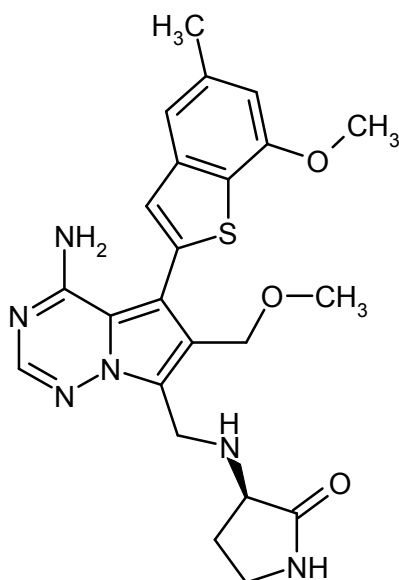
15

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,62 (br. s, 1H), 9,46 (br. s, 1H), 8,56-8,22 (br. s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,54-6,12 (br. s, 1H), 4,89-4,65 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,17-4,07 (br. s, 1H, superposición con pico de agua), 3,96 (s, 3H), 3,36-3,16 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H) ppm.

5 Ejemplo 4

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



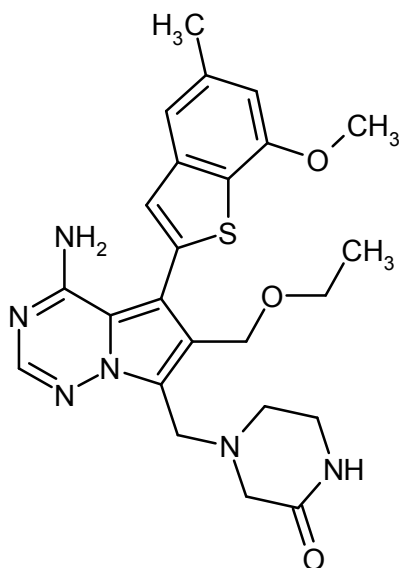
10 Una solución del intermediario 13A (2,0 g, 5,2 mmoles) en metanol (58 ml) y ácido acético (0,6 ml) se trató con (*R*)-3-aminopirrolidin-2-ona (785 mg, 7,8 mmoles) y triacetoxiborohidruro (3,32 g, 15,6 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna dos veces sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1 hasta 10:1) para dar 957 mg (37% de teor.) del compuesto del título.

15 LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 467 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,24-3,04 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 5

20 4-([4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil)piperazin-2-ona



Procedimiento 1:

Una solución del intermediario 17A (2 g, 5,05 mmoles) en THF (100 ml) se trató a 0°C con 2-oxopiperazina (1,01 g, 10,1 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,07 g, 5,04 mmoles) y ácido acético (0,29 ml, 5,04 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Cuatro porciones adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio (1,07 g, 5,04 mmoles) y de ácido acético (0,29 ml, 5,04 mmoles) se agregaron cada 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante otros 30 min a 0°C, posteriormente durante 25 min a 35°C y finalmente a ta durante toda la noche. La reacción se templó con 10% de solución de cloruro de sodio ac. y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol 95:5 → 90:10) dando 360 mg (17% de teor.) del compuesto descrita en Ejemplo 86 (véase a continuación) y 1,82 g del compuesto del título en fracciones separadas. El producto del título obtenido de este modo se suspendió en etanol (20 ml), se sometió a reflujo durante 2 h y posteriormente se enfrió hasta 15°C. El sólido se filtró y se lavó con etanol dando 1,63 g (67% de teor.) del compuesto del título puro.

Procedimiento 2:

Una solución del ejemplo 13 (930 mg, 1,9 mmoles) en diclorometano (18 ml) se trató con cloruro de tionilo (210 µl, 2,8 mmoles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en etanol (18 ml) y se trató con DIPEA (670 µl, 3,8 mmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 → 90:10). El producto obtenido de este modo se trituró en una mezcla de acetonitrilo/éter dietílico y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó nuevamente por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 → 90:10). Nuevamente, el producto obtenido de este modo se trituró en acetonitrilo/éter dietílico y se filtró. Este procedimiento se repitió una vez más. Los tres lotes de sólidos obtenidos de esta manera se combinaron, se trituraron en acetonitrilo/éter dietílico una vez nuevamente y finalmente se filtró dando 600 mg (62% de teor.) del compuesto del título.

Procedimiento 3:

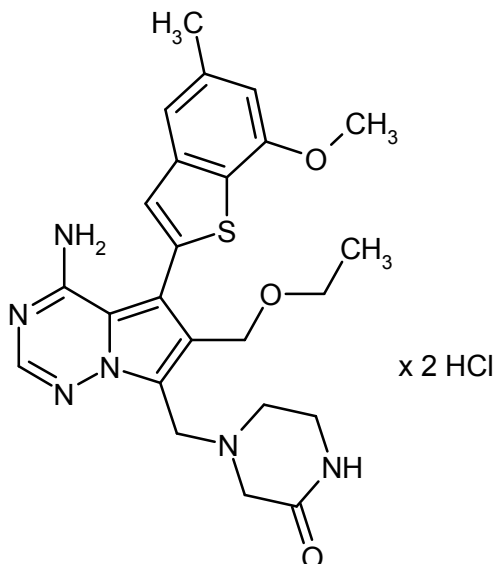
Una solución del intermediario 22A (720 mg, pureza 89%, 1,74 mmoles) en ácido acético (10 ml) se agitó con piperazin-2-ona (261 mg, 2,61 mmoles) a 60°C. A esto, se agregó 37% de solución de formaldehído acuosa (260 µl, 3,48 mmoles) en tres porciones después de 0, 3 y 12 h, respectivamente, y la mezcla se agitó a 60°C durante un total de 24 h. Posteriormente, los volátiles se removieron a presión reducida, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano, se adsorbió sobre tierra de diatomea, se secaron al vacío y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente 0-6% metanol/diclorometano). Las fracciones del producto se combinaron, se evaporó y re-se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 30-50% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron nuevamente, se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron dando 281 mg (31% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,8-8,05 (br. s, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,6-5,9 (br. s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,63-2,69 (br. s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,07 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 6

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



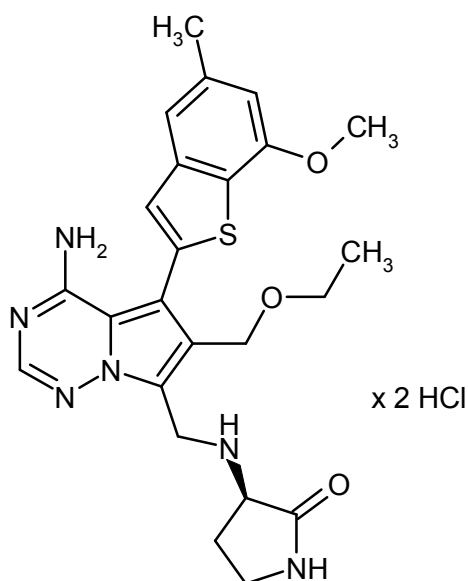
- 10 Una solución del intermediario 17A (60 mg, pureza 69%, 104 μmoles) en metanol (6 ml) se trató con 2-oxopiperazina (22 mg, 209 μmoles), cianoborohidruro de sodio (33 mg, 522 μmoles) y ácido acético (12 μl , 209 μmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h y posteriormente se filtró. El filtrado y el residuo se purificaron de forma separada por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron, se diluyó con 1 M ácido clorhídrico (3 ml) y se evaporaron hasta sequedad dando 46 mg (79% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (br. s, 1H), 8,31 (br. s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (br. s, 1H), 4,80 (br. s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (br. s, 2H), 3,36-3,51 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 1,11 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 7

- 20 Diclorhidrato (3R)-3-({[4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil}amino)pirrolidin-2-ona



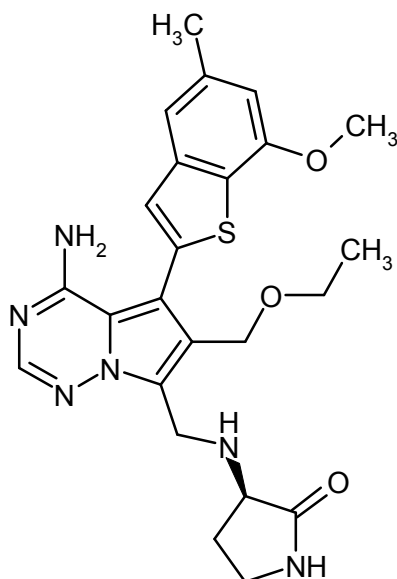
5 Una solución del intermediario 17A (60 mg, pureza 69%, 104 μ moles) en metanol (3 ml) se trató con (*R*)-3-aminopirrolidin-2-ona (22 mg, 209 μ moles), cianoborohidruro de sodio (33 mg, 522 μ moles) y ácido acético (12 μ l, 209 μ moles). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h y posteriormente se filtró. El filtrado se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/ 0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron, se diluyó con 1 M ácido clorhídrico y se evaporaron hasta sequedad dando 46 mg (79% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,58-9,75 (m, 1H), 9,33-9,54 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27-8,71 (br. s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,18-6,48 (br. s, 1H), 4,68-4,87 (m, 2H), 4,49-4,62 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 3,18-3,35 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 8

(3*R*)-3-({[4-amino-6-(etoimetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil}amino)pirrolidin-2-ona



15

Una solución del intermediario 17A (226 mg, pureza 75%, 428 μ moles) en metanol (4 ml) se trató con (*R*)-3-aminopirrolidin-2-ona (85 mg, 855 μ moles), cianoborohidruro de sodio (134 mg, 2,14 mmoles) y ácido acético (49 μ l, 855 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. Después de esto, la mezcla se separó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se

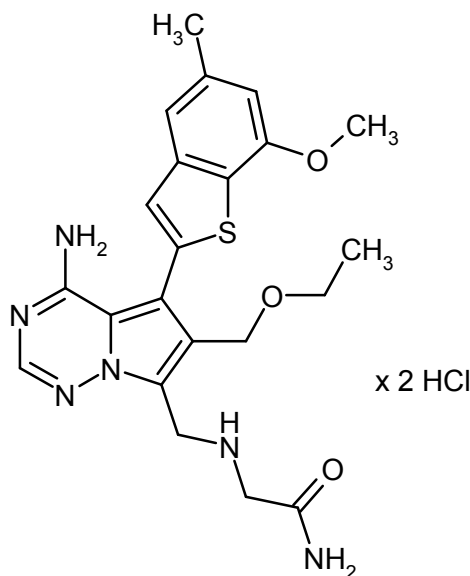
combinaron, se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad dando 180 mg (88% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,8-8,1 (br. s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,6-5,9 (br. s, 1H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,04-4,23 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,05-3,23 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,08 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 9

- 10 Diclorhidrato *N*²-{[4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil}glicinamida



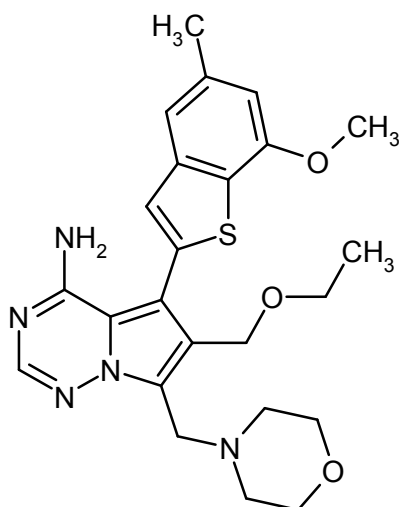
- 15 Una solución del intermediario 17A (60 mg, pureza 69%, 104 μmoles) en metanol (3 ml) se trató con clorhidrato glicinamida (23 mg, 209 μmoles), cianoborohidruro de sodio (32 mg, 522 μmoles) y ácido acético (12 μl, 209 μmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se separó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron, se diluyeron con 1 M ácido clorhídrico, se evaporaron hasta sequedad y se combinaron con el residuo a partir de la etapa de filtración. Este material se purificó nuevamente por RP-HPLC preparativa dos veces (Reposil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron nuevamente, se diluyeron con 1 M ácido clorhídrico y se evaporaron hasta sequedad dando 7,4 mg (13% de teor.) del compuesto del título.

- 20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 455 (M+H)⁺

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,33 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (br. s, 1H), 7,58 (br. s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (br. s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,65 (br. m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (br. m, 2H), 3,46 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 10

- 25 6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



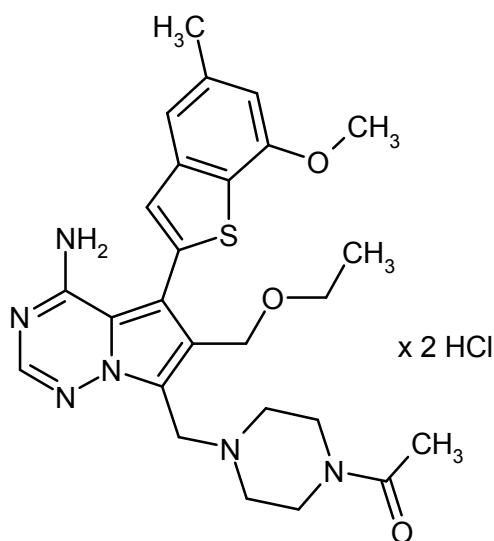
Una solución del intermediario 17A (55 mg, pureza 73%, 101 μ moles) en metanol (3 ml) se trató con morfolina (18 mg, 202 μ moles), cianoborohidruro de sodio (19 mg, 303 mmoles) y ácido acético (18 μ l, 304 μ moles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 h. Otras cantidades de morfolina (18 mg, 202 μ moles), cianoborohidruro de sodio (19 mg, 303 mmoles) y ácido acético (18 μ l, 304 μ moles) se agregaron, y la agitación a 60°C continuó durante otra 3 h. La mezcla resultante se diluyó con THF para disolver los precipitados y se separó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 32 mg (68% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98 (s, 1H), 7,9 (br. s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,75 (br. s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 3,40 (q, 2H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

15 Ejemplo 11

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



Una solución del intermediario 17A (130 mg, 0,328 mmoles) en metanol (8 ml) se trató con *N*-acetilpiperazina (63 mg, 0,492 mmoles), cianoborohidruro de sodio (103 mg, 1,63 mmoles) y ácido acético (37 μ l, 0,655 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Posteriormente se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 30 mg, se evaporó y se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). El producto obtenido de este modo se liofilizó a partir de 1,4-dioxano, posteriormente se

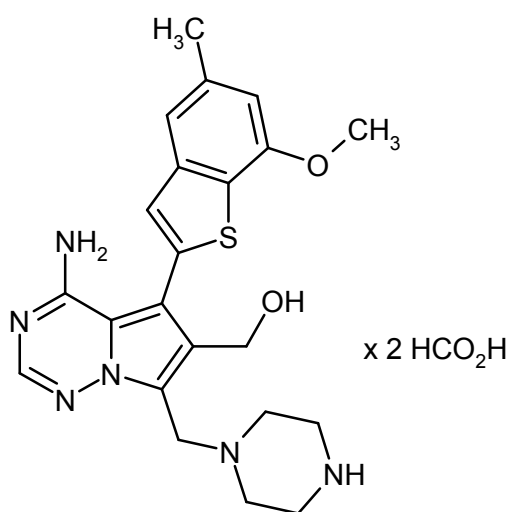
disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se liofilizó nuevamente a partir de 1,4-dioxano. Re-la purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso), seguido de cromatografía de columna dos veces sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 → 4:1) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 49 mg (18% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,65-8,26 (br. s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53-6,05 (br. s, 1H), 4,75 (br. s, 2H), 4,56 (br. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H, superposición con pico de agua), 2,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,09 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 12

bis(formiato) [4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metanol



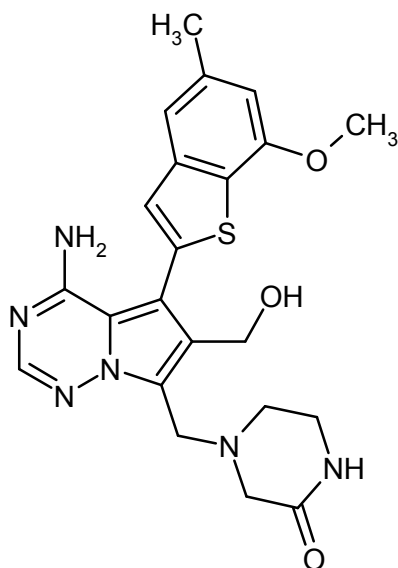
15 Una solución del intermediario 23A (95 mg, 152 μmoles) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,7 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 44 mg (62% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 439 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28 (br. s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,50 (s, 2H, superposición con pico de agua), 3,98 (s, 2H, superposición con pico de agua), 3,95 (s, 3H, superposición con pico de agua), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,61-2,55 (m, 4H, superposición con pico de DMSO), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 13

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



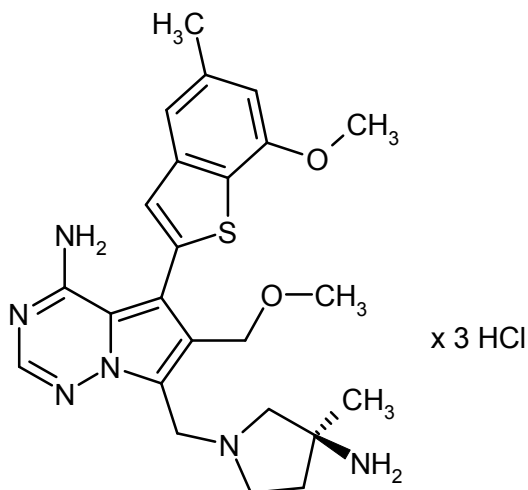
Una solución del intermediario 20A (1,34 g, 3,96 mmoles) en ácido acético (13,9 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (501 μ l, 6,6 mmoles) y 2-oxipiperazina (670 mg, 6,6 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2 \rightarrow 90:10) dio 942 mg (49% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 453 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,03 (br. s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 14

10 Triclorhidrato 7-[[[(3S)-3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]metil]-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



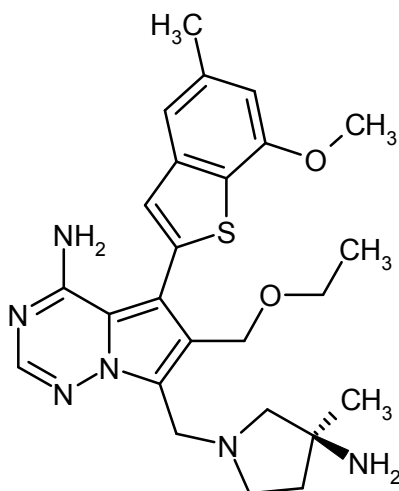
15 Una solución del intermediario 21A (100 mg, 0,28 mmoles) en ácido acético (1 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (25 μ l, 0,33 mmoles) y [(3S)-3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (Yoshida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44 (7), 1376-1386; 67 mg, 0,33 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y posteriormente se evaporó. El residuo se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada, y se agregó carbonato de potasio sólido hasta que no se produjo más generación de gas. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa dos veces (primero Reprisil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso; posteriormente Shield RP18, gradiente 5-50% metanol + 0,1% TFA ac./0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se liofilizó a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dando 14 mg (8% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,50-8,22 (br. s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,36-6,01 (br. s, 1H), 4,88 (br. s, 2H), 4,56 (br. s, 2H), 3,96 (s, 3H, superposición con pico de agua), 3,26 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,52 (s, 3H) ppm.

5 Ejemplo 15

7-[[[(3S)-3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]metil]-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 Una solución del intermediario 17A (100 mg, 271 μmoles) en ácido acético (1 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (24 μl, 326 μmoles) y [(3S)-3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (Yoshida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44 (7), 1376-1386; 65 mg, 326 μmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. Posteriormente, se agregaron otras cantidades de 37% de solución de formaldehído acuosa (10 μl, 136 μmoles) y [(3S)-3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de *ter*-butilo (27 mg, 136 μmoles), y la agitación a 60°C continuó durante toda la noche.

15 Después de la evaporación, el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. Se agregó carbonato de potasio sólido hasta que no se produjo más generación de gas. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y se purificaron por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). El producto obtenido de este modo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por

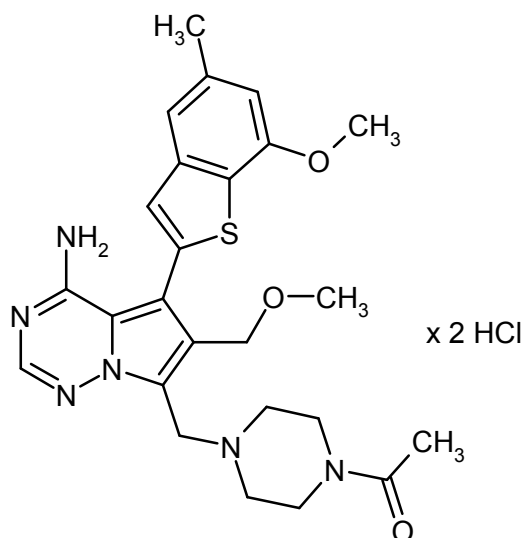
20 RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 24 mg (18% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,90 (br. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (q, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,14-1,05 (m, 3H) ppm.

25 Ejemplo 16

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



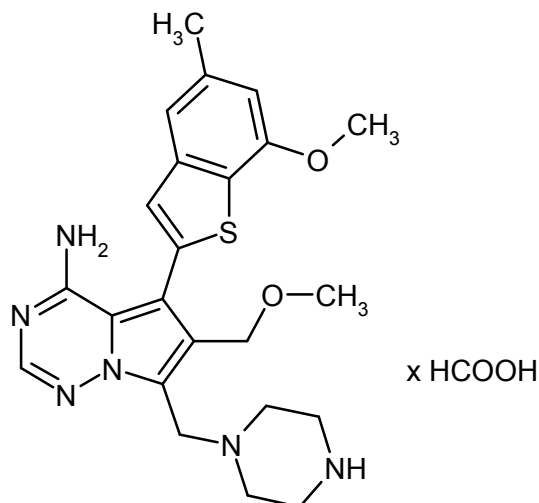
5 Una solución del intermediario 21A (50 mg, 141 μ moles) en ácido acético (1 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (4,6 μ l, 169 μ moles) y *N*-acetilpiperazina (21,6 mg, 169 μ moles). La mezcla se agitó a 75°C durante 3 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). La liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 34 mg (39% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,70-8,35 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,61-6,19 (br. s, 1H), 4,74 (br. s, 2H), 4,54 (br. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) ppm.

10 Ejemplo 17

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



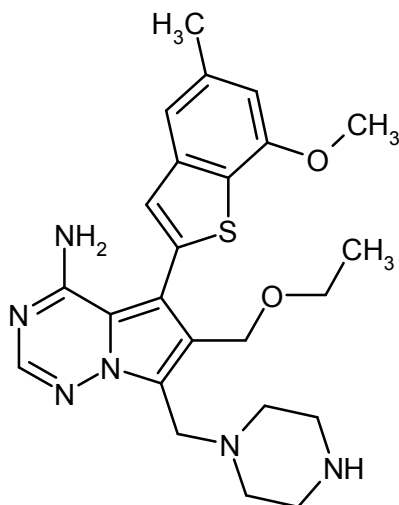
15 Una solución del intermediario 23A (110 mg, 204 μ moles) en diclorometano (2,2 ml) se trató con cloruro de tionilo (29 μ l, 408 μ moles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en metanol (2,2 ml) y se trató con DIPEA (39 μ l, 224 μ moles). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h y posteriormente se evaporó. El residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 44,9 mg (46% de teor.) del compuesto del título.

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 453 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28 (br. s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00-3,90 (m, 5H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 18

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



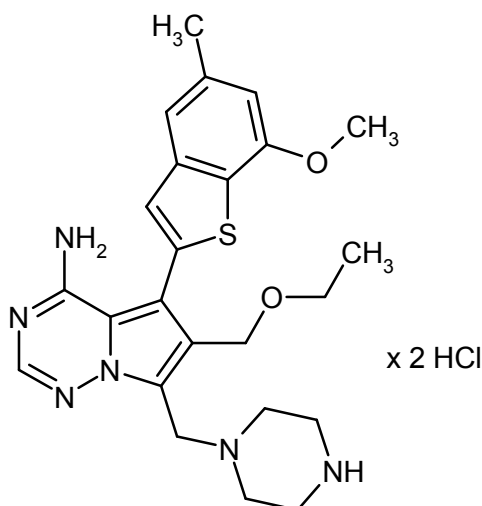
5 Una solución del intermediario 23A (80 mg, 317 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (22 μ l, 297 μ moles) y se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en etanol (2 ml) y se trató con DIPEA (28 μ l, 163 μ moles). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h y posteriormente se evaporó. El residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 35 mg (50% de teor.) del compuesto del título.

10 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,09 (br. s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,50 (br. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (q, 2H, superposición con pico de agua), 2,45 (s, 3H), 1,05 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 19

15 Diclorhidrato 6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una solución del ejemplo 18 (50 mg, 107 μ moles) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a ta durante 15 min. Después de la evaporación se obtuvieron 55 mg (93% de teor.) del compuesto del título.

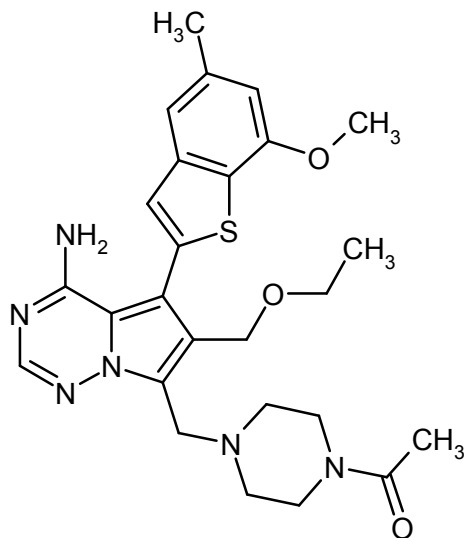
20 LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,76 (br. s, 2H), 4,60

(br. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,09 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 20

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



5

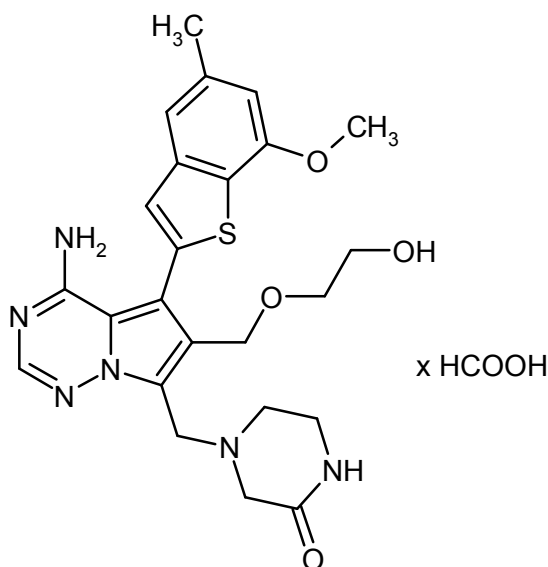
Una solución del ejemplo 18 (70 mg, 150 μ moles) en diclorometano (2 ml) y THF (0,8 ml) se trató con cloruro de acetilo (21 μ l, 300 μ moles) y carbonato de sodio (127 mg, 1,2 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 27 mg (31% de teor.) del compuesto del título.

10 LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,45-3,36 (m, 6H), 2,48-2,38 (m, 7H, superposición con Pico de DMSO), 1,97 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 21

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



Una solución del ejemplo 13 (60 mg, 132 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (14 μ l, 198 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en etilenglicol (500 μ l) y se agitó a 100°C durante 90 min. La purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-

95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 34 mg (47% de teor.) del compuesto del título.

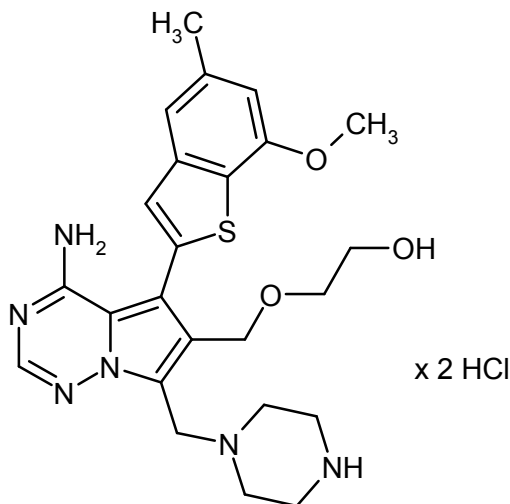
LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H, superposición con pico de agua), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

5

Ejemplo 22

Diclorhidrato 2-([4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metoxi}etanol



10 Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μmoles) en diclorometano (4 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μl, 371 μmoles). La mezcla se agitó a ta durante 20 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en etilenglicol/THF (2:1, 1,5 ml) y se agitó a 100°C durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso), seguido de cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol + 0,1% de amoníaco ac. 98:2 → 90:10). La

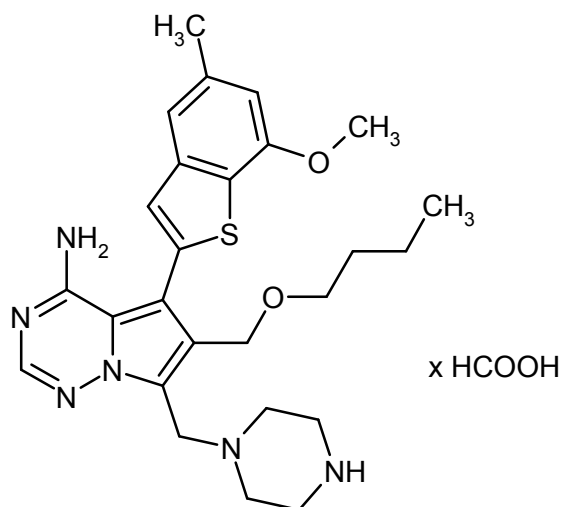
15 liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 67 mg (64% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,81-3,49 (m, 12H), 2,50 (s, 3H) ppm.

20 Ejemplo 23

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



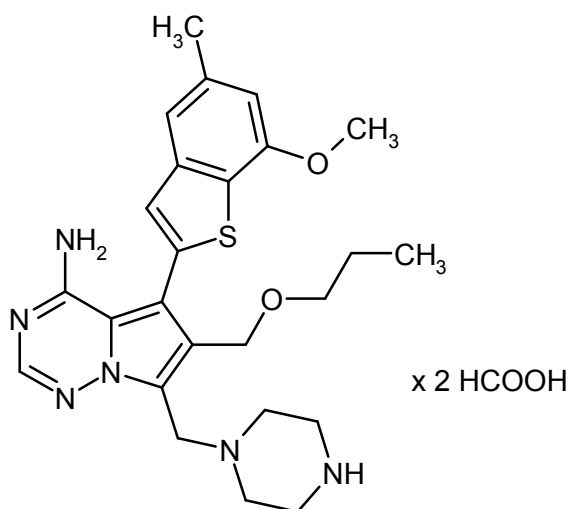
5 Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μ l, 371 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en 1-butanol (2 ml) y se calentó hasta 70°C durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 22 mg (24% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,90-2,79 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,80 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 24

bis(formiato) 5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)-6-(propoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15

20 Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μ l, 371 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en 1-propanol (2 ml), se trató con DIPEA (48 μ l, 278 μ moles) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 15 mg (16% de teor.) del compuesto del título.

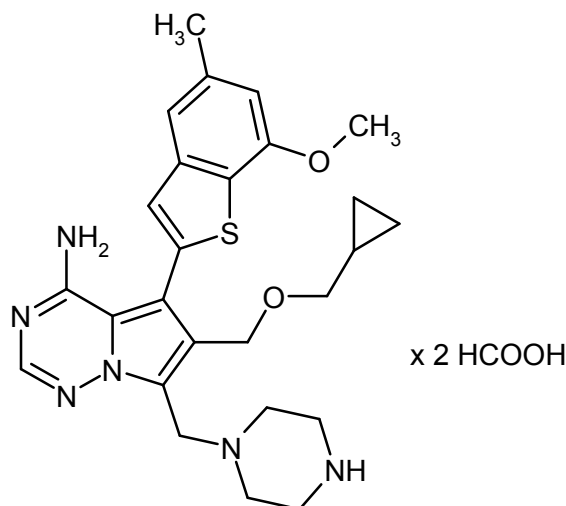
LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,26 (br. s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,44 (s, 2H),

3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,87-2,79 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 2H), 0,81 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 25

bis(formiato) 6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μ l, 371 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanol (2 ml), se trató con DIPEA (48 μ l, 278 μ moles) y se agitó a 70°C durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 29 mg (30% de teor.) del compuesto del título.

10

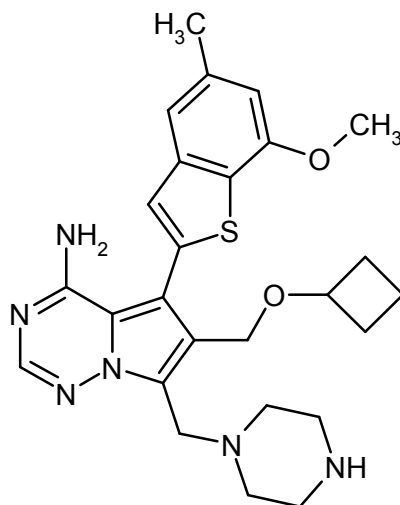
LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 493 (M+H)⁺

15

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28 (br. s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,95-2,83 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,15-0,08 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 26

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



20

Una solución del intermediario 23A (85 mg, 157 μ moles) en diclorometano (1,7 ml) se trató con cloruro de tionilo (23 μ l, 315 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en ciclobutanol (1,7 ml), se trató con DIPEA (41 μ l, 236 μ moles) y se agitó a 70°C durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,7 ml) y se agitó a

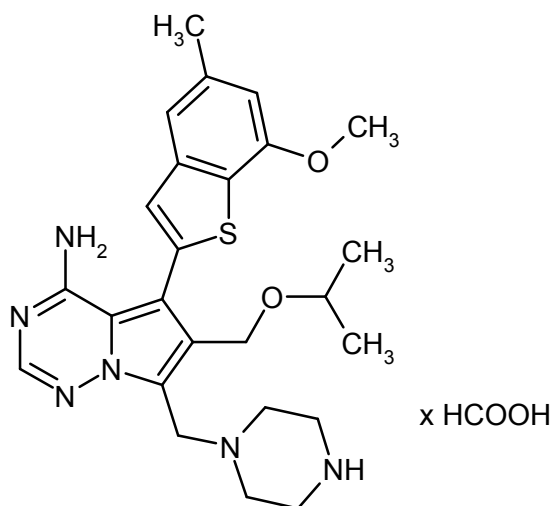
ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 23 mg (28% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 493 (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,01 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,06-3,86 (m, 6H), 3,14-2,97 (m, 4H), 2,80-2,62 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 27

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



10

Una solución del intermediario 23A (65 mg, 120 μmoles) en diclorometano (1,3 ml) se trató con cloruro de tionilo (17 μl, 241 μmoles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol (1,3 ml), se trató con DIPEA (23 μl, 132 μmoles) y se agitó a 70°C durante 1 h. Se agregó más DIPEA (23 μl, 132 μmoles), y la mezcla se agitó nuevamente a 70°C durante 1 h. Posteriormente, otra porción de DIPEA (63 μl, 362 μmoles) se agregó, y se continuó con la agitación a 90°C durante 3 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,3 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 23 mg (34% de teor.) del compuesto del título.

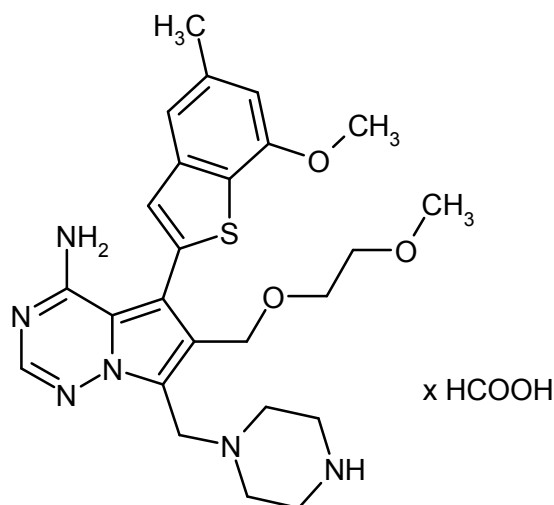
15

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,57 (m, 1H, superposición con pico de agua), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,04 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 28

25 Formiato 6-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



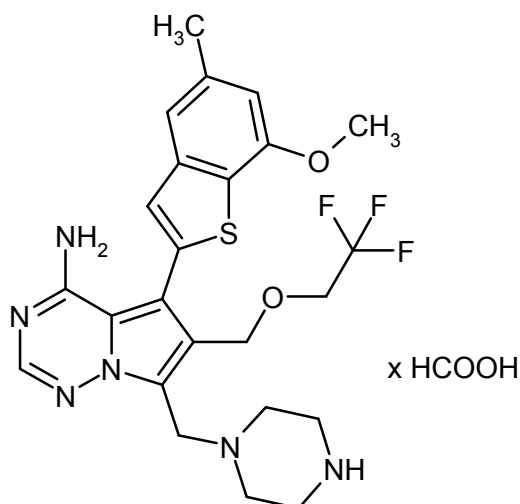
Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μ l, 371 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-metoxietanol (2 ml), se trató con DIPEA (35 μ l, 204 μ moles) y se agitó a 70°C durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 50 mg (50% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,26 (br. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H, superposición con pico de agua), 3,44-3,37 (m, 2H, superposición con pico de agua), 3,20 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 4H, superposición con Pico de DMSO), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 29

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



Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μ l, 371 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml), se trató con DIPEA (35 μ l, 204 μ moles) y se agitó a 70°C durante 1 h. Se agregó más DIPEA (35 μ l, 204 μ moles), y se continuó con la agitación a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 23 mg (23% de teor.) del compuesto del título.

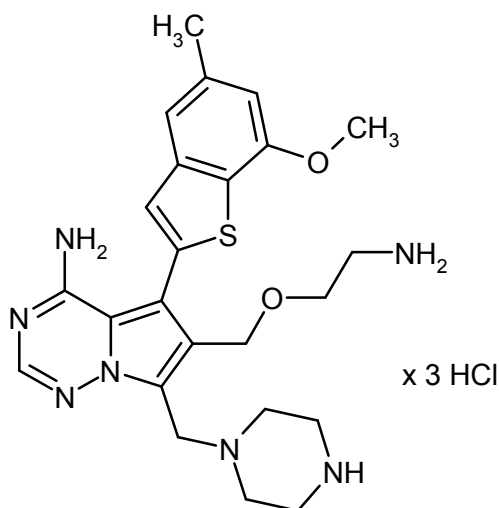
ES 2 591 203 T3

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28 (br. s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,85-2,75 (m, 4H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 30

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



10

Una solución del intermediario 23A (150 mg, 278 μmoles) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (40 μl, 556 μmoles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml) y se trató con (2-hidroxietil)carbamato de *ter*-butilo (1 ml) y DIPEA (242 μl, 1,39 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se colocó en 1,4-dioxano (10 ml), se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Los volátiles se removieron a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). Además la purificación por RP-HPLC preparativa (Shield RP18, 25% acetonitrilo/75% 0,01% TFA ac.) seguida de liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 10 mg (6% de teor.) del compuesto del título.

15

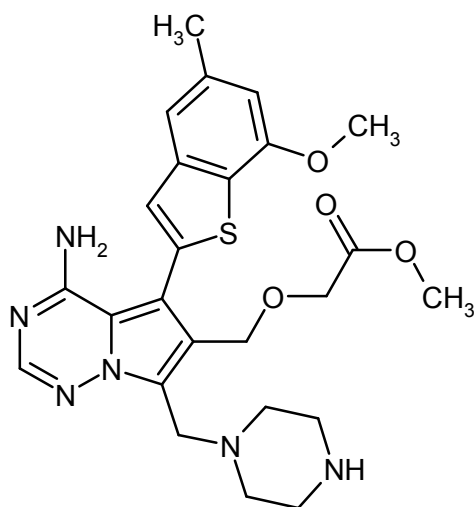
LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,52-3,46 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 2,51 (s, 3H) ppm.

20

Ejemplo 31

{[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metoxi}acetato de metilo



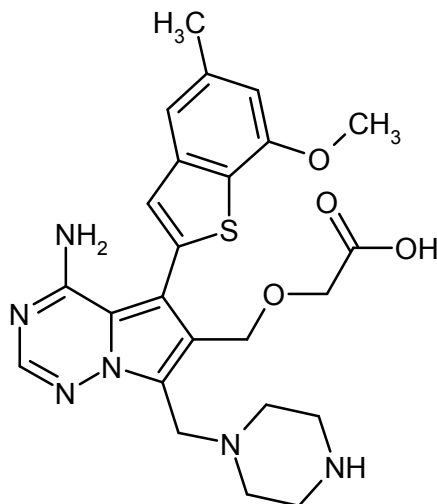
Una solución del intermediario 23A (50 mg, 92 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (13 μ l, 186 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en metilglicolato (1 ml), se trató con DIPEA (80 μ l, 464 μ moles) y se agitó a 70°C durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se colocó en diclorometano (1,6 ml), se trató con ácido trifluoroacético (400 μ l, 5,19 mmoles) y se agitó a ta durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Las fracciones que contienen el compuesto del título se neutralizaron con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se evaporaron. El residuo se colocó en agua, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron dando 21 mg (43% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 511 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,81-2,69 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 7H) ppm.

Ejemplo 32

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



20 Una solución del intermediario 24A (200 mg, 327 μ moles) en THF (14 ml) se trató con solución 2,5 M de hidróxido de litio ac. (16 ml) y se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla posteriormente se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 27 mg. La fase acuosa se extrajo dos veces con THF, y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 3 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y re-la purificación por RP-HPLC preparativa (XBridge C18, gradiente 5-95% acetonitrilo/0,1% solución de

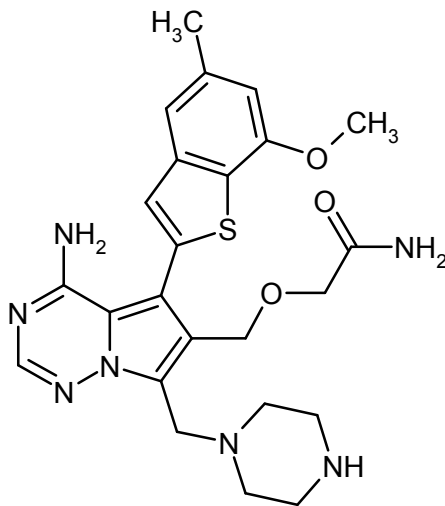
hidróxido de amonio ac.) dio 13 mg (7% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,99-2,89 (m, 4H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,44 (s, 3H) ppm.

5 Ejemplo 33

2-{{[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metoxi}acetamida



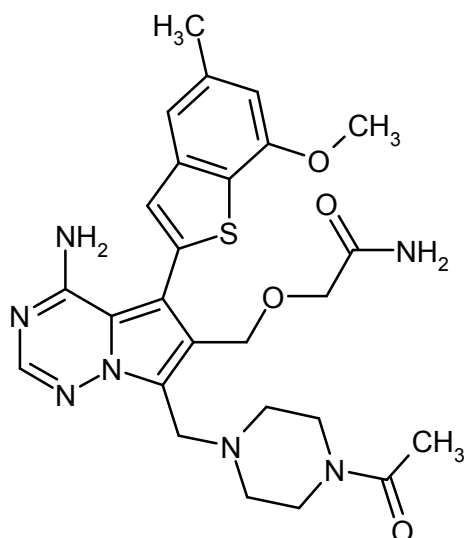
10 El intermediario 24A (200 mg, 327 μmoles) se trató con una solución 7 M de amoníaco en metanol (10 ml) y se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla posteriormente se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 20 mg, y los solventes se evaporaron. El residuo se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y subsiguientes purificaciones por RP-HPLC preparativa (primero Reprisil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.; posteriormente XBridge C18, gradiente 5-95% acetonitrilo/0,1% de solución de hidróxido de amonio ac.) dio 5,5 mg (3% de teor.) del compuesto del título.

15 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 496 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14-7,59 (br. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,73-2,66 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 34

20 2-({[7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metoxi}acetamida



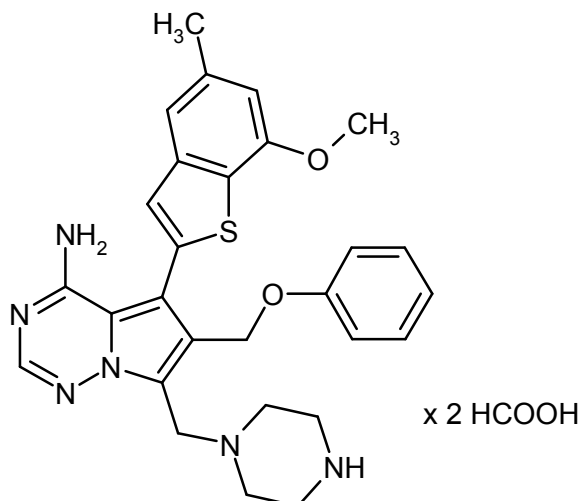
5 Una solución del ejemplo 33 (105 mg, 68% de pureza, 144 μ moles) en THF/diclorometano (1:2,5, 3,9 ml) se trató con carbonato de sodio (179 mg, 1,6 mmoles) y se agitó a ta durante 30 min. Se agregó cloruro de acetilo (30 μ l, 424 μ moles), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min, posteriormente se templó con metanol (2 ml) y se evaporó. La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 30 mg (85% de pureza, 34% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,67 min; MS (ESIpos): m/z = 538 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 3,80 (s, 2H), 3,43-3,36 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 7H), 1,97 (s, 3H) ppm.

10 Ejemplo 35

bis(formiato) 5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-(phenoximetil)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



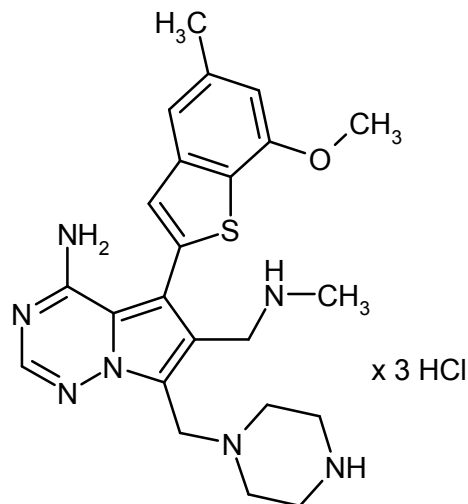
15 Una solución del intermediario 23A (100 mg, 185 μ moles) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (27 μ l, 371 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en THF (2 ml), se trató con fenol (174 mg, 1,85 mmoles) y DIPEA (48 μ l, 278 μ moles) y se agitó a 70°C durante 2 h. Otras cantidades de fenol (174 mg, 1,85 mmoles) y DIPEA (64 μ l, 371 μ moles) se agregaron, y se continuó con la agitación a 70°C durante toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se colocó en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La evaporación y la purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 8 mg (8% de teor.) del compuesto del título.

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 515 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,26 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,93 (s, 5H), 2,78-2,71 (m, 4H), 2,42 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 36

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



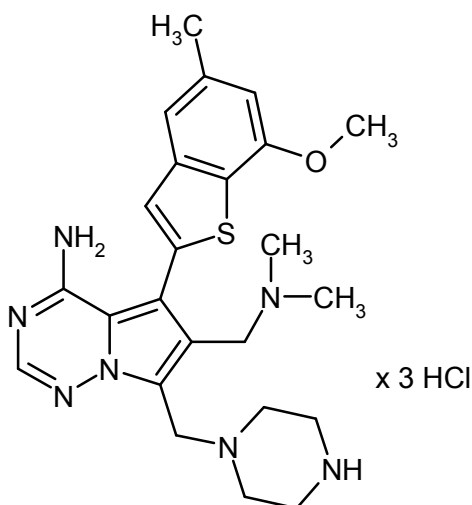
10 El intermediario 25A (150 mg, 279 μmoles) en THF (3 ml) se trató con ácido acético (32 μl , 559 μmoles), una solución 2 M de metilamina en THF (698 μl , 1,39 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (296 mg, 1,39 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,87 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). La liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 79 mg (49% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 452 (M+H)⁺

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ = 8,17 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 37

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



20 Una solución del intermediario 25A (150 mg, 279 μmoles) en THF (3 ml) se trató con ácido acético (32 μl , 559 μmoles), una solución 2 M de dimetilamina en THF (698 μl , 1,39 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (296 mg, 1,39 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en una

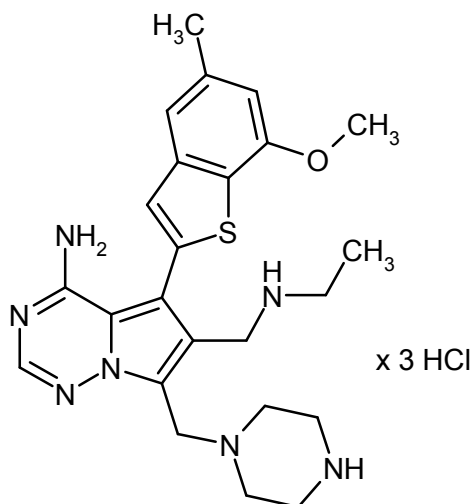
solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,88 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). La liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 83 mg (50% de teor.) del compuesto del título.

5 LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 466 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,17 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,47-3,36 (m, 4H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 38

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



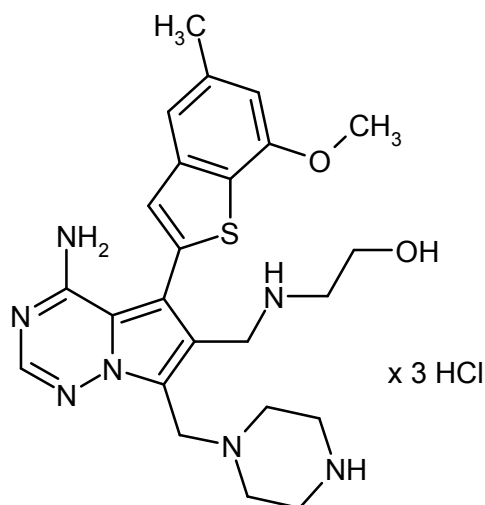
15 Una solución del intermediario 25A (60 mg, 111,8 μmoles) en THF (1 ml) se trató con una solución 2 M de etilamina en THF (83 μl, 167 μmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 559 μmoles) y ácido acético (83 μl, 167 μmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 90 min. Se agregaron otras cantidades de solución 2 M de etilamina (83 μl, 167 μmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (71 mg, 335 μmoles), y la agitación a 60°C continuó durante otras 2 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) y se liofilizó a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La repurificación por RP-HPLC preparativa (Sunfire C18, 20% acetonitrilo/80% 0,02% TFA ac.) y la re-liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 19 mg (29% de teor.) del compuesto del título.

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 466 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,45 (s, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,45-3,32 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 2,99 (q, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

25 Ejemplo 39

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



Una solución del intermediario 25A (150 mg, 279 μ moles) en THF (3 ml) se trató con 2-aminoetanol (84 μ l, 1,39 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (296 mg, 1,39 mmoles) y ácido acético (32 μ l, 559 μ moles). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,87 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). La liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 140 mg (80% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H)⁺

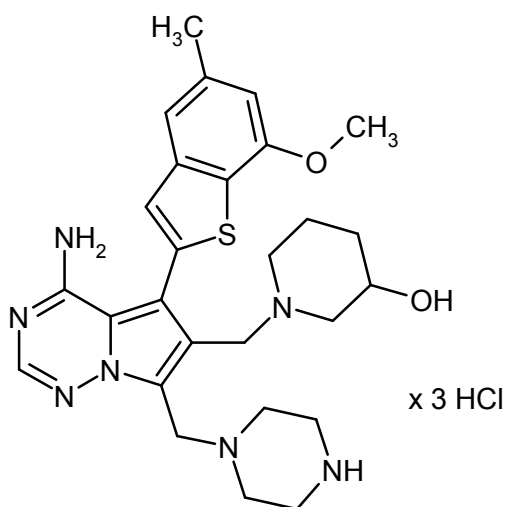
¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,15 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 4H), 2,51 (s, 3H) ppm.

Procedimiento general para las reacciones de aminación reductora con el intermediario 25A (GP1):

Una solución 0,1 M del intermediario 25A en THF se trató con 5 eq. del respectivo componente de amina, 5 eq. de triacetoxiborohidruro de sodio y 2 eq. de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. Una solución 0,15 M del residuo obtenido de este modo en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano se agitó a ta durante 1-2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó como se describe a continuación.

Ejemplo 40

Triclorhidrato *rac*-1-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil]piperidin-3-ol



20

De acuerdo con el GP1, el intermediario 25A (150 mg, 279 μ moles) se hizo reaccionar con 3-hidroxipiperidina (141 mg, 1,39 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 178 mg (cuant.) del

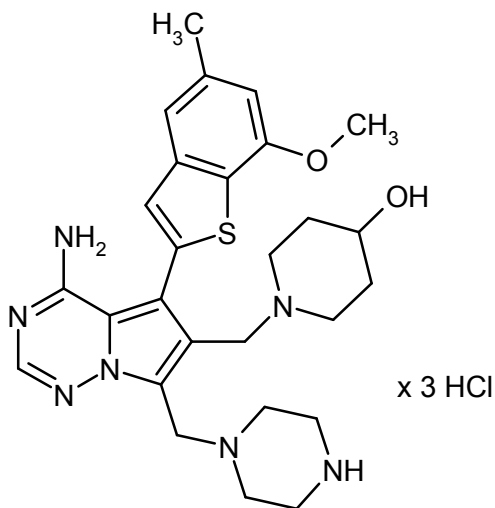
compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,66-4,16 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,55-2,71 (m, 11H), 2,51 (s, 3H), 1,96-1,42 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 1H) ppm.

5 Ejemplo 41

Triclorhidrato 1-{{4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}metil}piperidin-4-ol



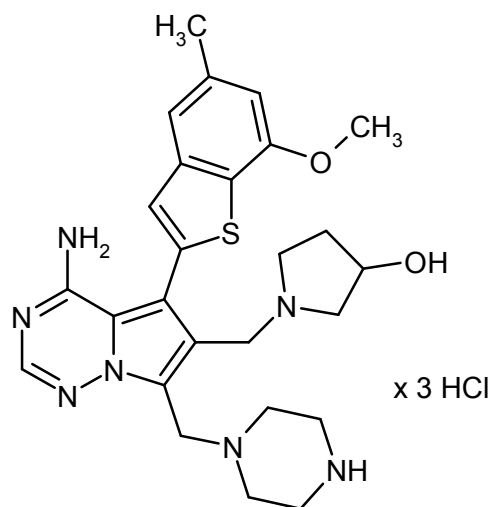
10 De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (150 mg, 279 μmoles) se hizo reaccionar con 4-hidroxipiperidina (141 mg, 1,39 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 162 mg (91% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,58 (br. s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,67-4,48 (m, 4H), 4,04 (s, 4H), 3,59-2,78 (m, 12H), 2,51 (s, 3H), 2,14-1,38 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 42

Triclorhidrato *rac*-1-{{4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}metil}pirrolidin-3-ol



20 De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (150 mg, 279 μmoles) se hizo reaccionar con 3-hidroxipirrolidina (113 μl,

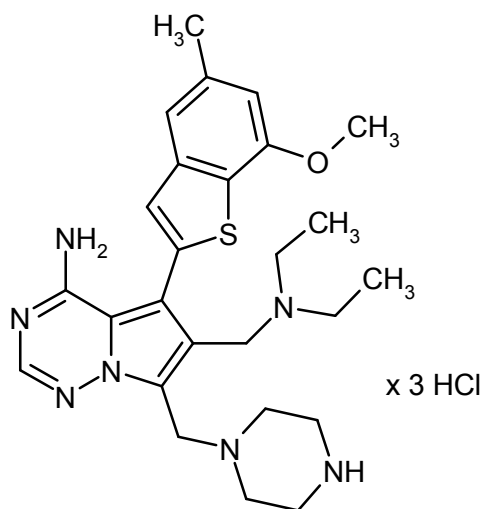
1,39 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 148 mg (85% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,46 min; MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,18 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,71-4,30 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,70-2,95 (m, 12H), 2,51 (s, 3H), 2,32-2,14 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 43

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



10

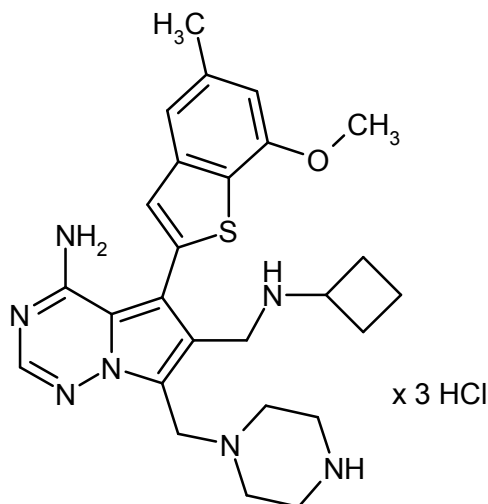
De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (150 mg, 279 μmoles) se hizo reaccionar con dietilamina (144 μl, 1,39 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/ 0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 127 mg (69% de teor.) del compuesto del título.

- 15 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,19 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,47-3,35 (m, 4H), 3,29-3,00 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 1,07 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 44

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



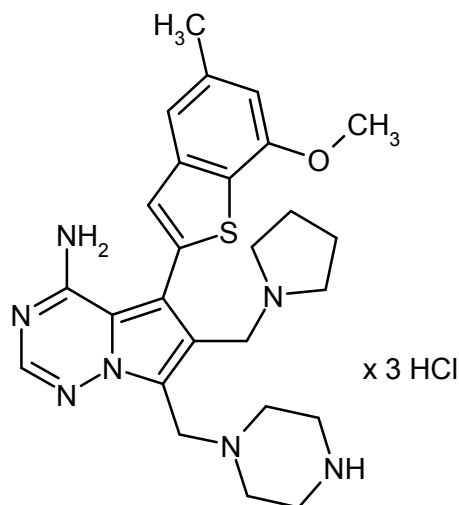
De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (150 mg, 279 μ moles) se hizo reaccionar con ciclobutilamina (119 μ l, 1,39 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 127 mg (72% de teor.) del compuesto del título.

5 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 4H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,81-1,62 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 45

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



De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (150 mg, 279 μ moles) se hizo reaccionar con pirrolidina (116 μ l, 1,39 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/ 0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 112 mg (64% de teor.) del compuesto del título.

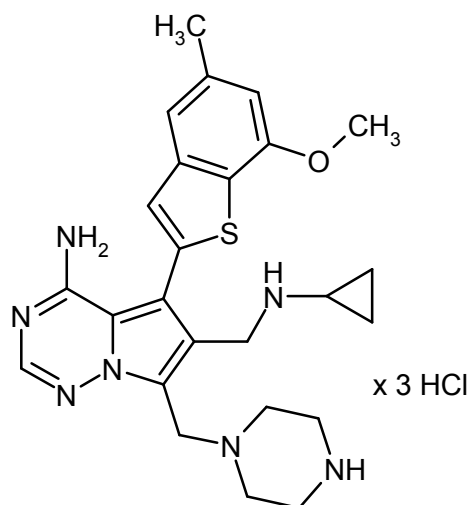
15

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,19 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,70-4,61 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 6H), 3,35-3,26 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 4H) ppm.

20 Ejemplo 46

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



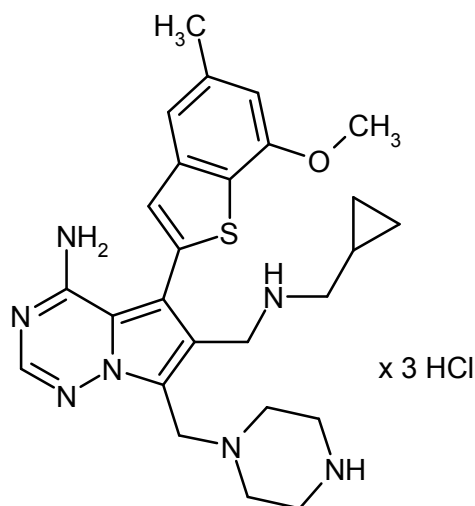
De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (200 mg, 372 μ moles) se hizo reaccionar con ciclopropilamina (129 μ l, 1,86 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 140 mg (62% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,42 min; MS (ESIpos): m/z = 478 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,16 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,19-3,07 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,75-0,64 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 47

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



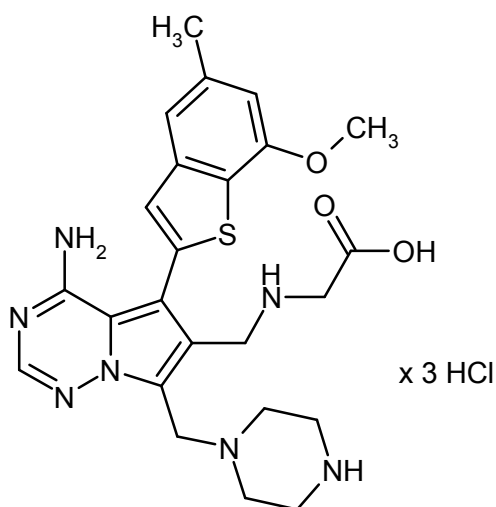
De acuerdo con GP1, el intermediario 25A (200 mg, 372 μ moles) se hizo reaccionar con ciclopropilmetilamina (161 μ l, 1,86 mmoles). La purificación por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 163 mg (69% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,60 min; MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,14 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 4H), 2,86 (d, 2H), 2,50 (s, 3H), 0,89-0,76 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,23-0,14 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 48

Triclorhidrato *N*-{[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}glycine



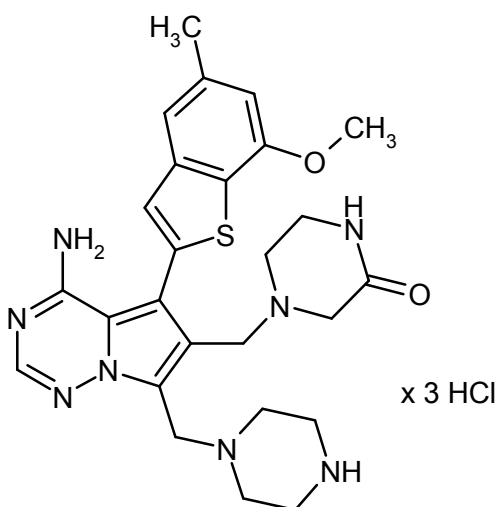
5 Una solución del intermediario 25A (161 mg, 300 μ moles) en THF (3,2 ml) se trató con 2-aminoácido acético (112 mg, 1,5 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (317 mg, 1,5 mmoles) y ácido acético (34 μ l, 600 μ moles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h y posteriormente se evaporó. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). La posterior liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 18 mg (9% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 496 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ = 8,14 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 4H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,50 (s, 3H) ppm.

15 Ejemplo 49

Triclorhidrato 4-{[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}piperazin-2-ona

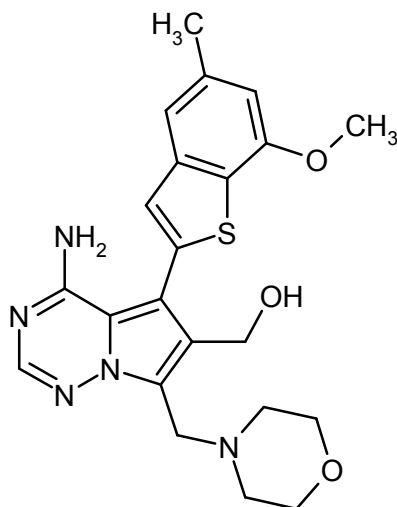


20 Una solución del intermediario 27A (220 mg, 354 μ moles) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se evaporó dejando 235 mg del producto bruto el cual se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,60 min; MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

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

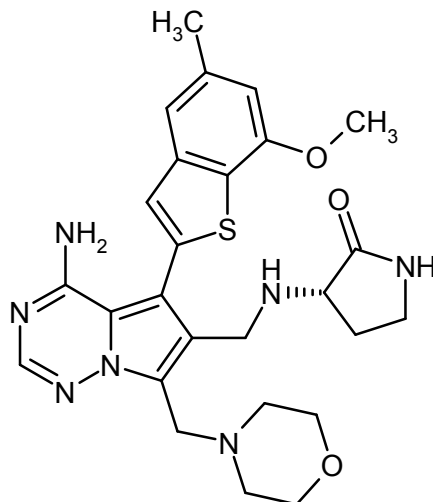


- 5 Una solución del intermediario 20A (500 mg, pureza 87%, 1,28 mmoles) y 4-metilenemorfolin-4-ium cloruro (347 mg, 2,56 mmoles) en DMF (28 ml) se agitó a 70°C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y solución de cloruro de sodio acuosa saturada. La capa orgánica se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida dando 710 mg (pureza 78%, 99% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 440 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 51

(3S)-3-({[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}amino)pirrolidin-2-ona



- 15 Una solución del intermediario 33A (65 mg, 149 μmoles) en metanol (2 ml) se trató con (3S)-3-aminopirrolidin-2-ona (45 mg, 446 μmoles), cianoborohidruro de sodio (47 mg, 743 μmoles) y ácido acético (26 μl, 446 μmoles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla resultante se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 49 mg (63% de teor.) del compuesto del título.

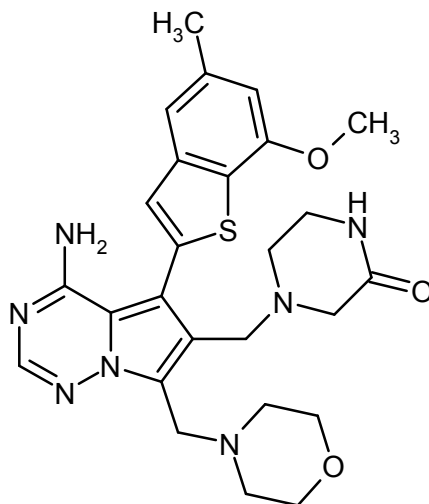
- 20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,5-8,1 (br. s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-6,0 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,06-3,19 (m, 3H), 2,94-3,05 (m,

1H), 2,61 (t, 1H), 2,45 (t, 3H), 2,38-2,44 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 52

4-{{[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}piperazin-2-ona



5

Una solución del intermediario 33A (65 mg, 149 μ moles) en metanol (2 ml) se trató con 2-oxopiperazina (45 mg, 446 μ moles), cianoborohidruro de sodio (47 mg, 743 μ moles) y ácido acético (26 μ l, 446 μ moles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla resultante se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 41 mg (53% de teor.) del compuesto del título.

10

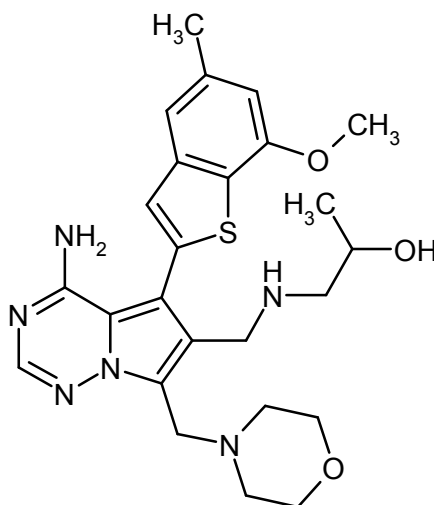
LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺

15

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,97 (s, 1H), 7,67 (br. s, 1H), 7,55-8,05 (br. s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,29-5,88 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 53

rac-1-({[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}amino)propan-2-ol



20

Una solución del intermediario 33A (64 mg, 146 μ moles) en metanol (2 ml) se trató con *rac*-1-aminopropan-2-ol (33 mg, 439 μ moles), cianoborohidruro de sodio (46 mg, 731 μ moles) y ácido acético (25 μ l, 439 μ moles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla resultante se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-

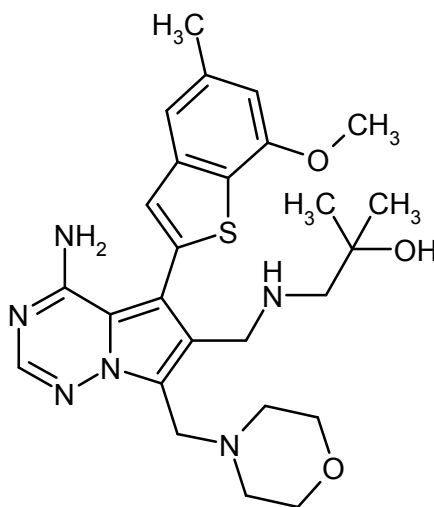
40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 42 mg (57% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,47-7,92 (br. s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,36-5,92 (br. s, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,49-3,61 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 4H), 2,31-2,38 (m, 2H), 0,97 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 54

10 1-({[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}amino)-2-metilpropan-2-ol



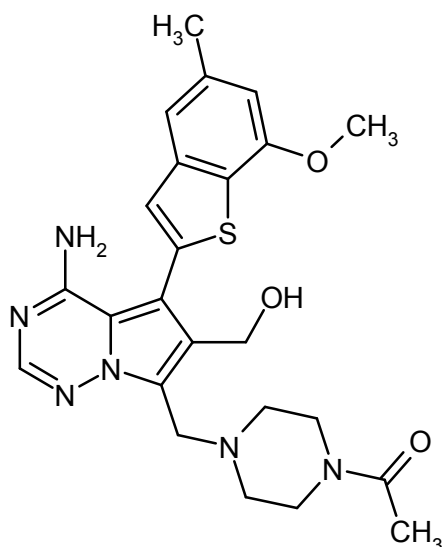
15 Una solución del intermediario 33A (80 mg, 183 μmoles) en metanol (2 ml) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (34 mg, 274 μmoles), cianoborohidruro de sodio (57 mg, 914 μmoles) y ácido acético (21 μl, 366 μmoles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla resultante se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 29 mg (31% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 511 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,50-8,02 (br. s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-6,0 (br. s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,51-3,58 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,46 (m, 4H), 2,33 (d, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 55

1-(4-{[4-amino-6-(hidroximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil}piperazin-1-il)etanol

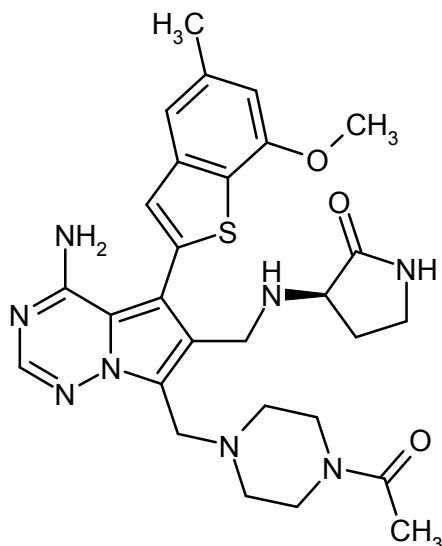


Una solución del intermediario 20A (345 mg, 1,01 mmoles) en ácido acético (5 ml) se trató con 37% de solución de formaldehído acuosa (91 μ l, 1,22 mmoles) y 1-acetilpiperazina (160 mg, 1,22 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 h y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de THF/solución 1 M de hidróxido de litio ac. (1:1, 10 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla posteriormente se combinó con la mezcla de reacción de una serie analítica de 100 mg, y se agregó solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida dando 678 mg (pureza 87%, 94% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

(3R)-3-[[{7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-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



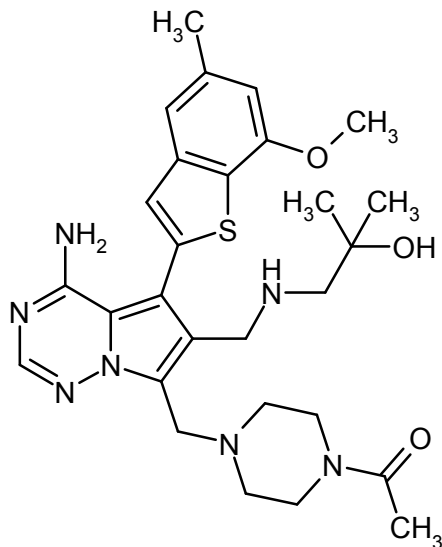
Una solución del intermediario 31A (80 mg, 167 μ moles) en metanol (1,4 ml) se trató con (3R)-3-aminopirrolidin-2-ona (21 mg, 251 μ moles), cianoborohidruro de sodio (52 mg, 836 μ moles) y ácido acético (19 μ l, 334 μ moles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla resultante se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 46 mg (49% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 563 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93-8,24 (br. s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,75-6,07 (br. s, 1H), 4,21-4,37 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,56-3,66 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 4H), 3,11-3,27 (m, 4H), 2,47 (s, 4H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 57

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



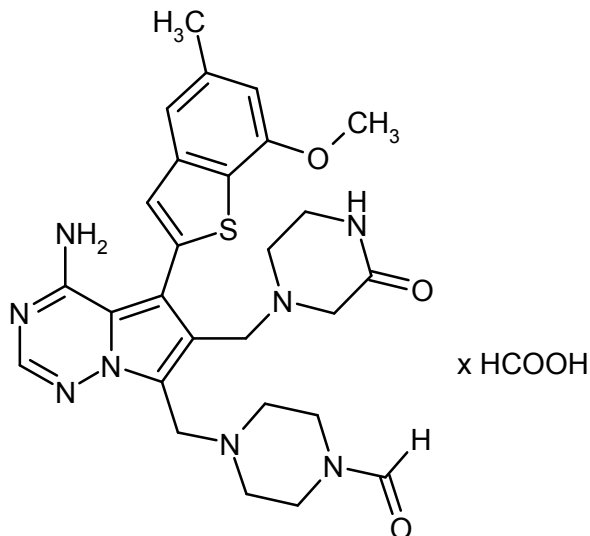
- 10 Una solución del intermediario 31A (80 mg, 183 μmoles) en metanol (2 ml) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (31 mg, 251 μmoles), cianoborohidruro de sodio (53 mg, 836 μmoles) y ácido acético (19 μl , 334 μmoles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla resultante se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL- HCO_3 MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 29 mg (31% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 552 (M+H) $^+$

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,96 (s, 1H), 7,59-8,02 (br. s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45-5,93 (br. s, 1H), 4,13 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,37-3,44 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,43 (m, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 58

- 20 Formiato 4-({4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metil)piperazin-1-carbaldehído



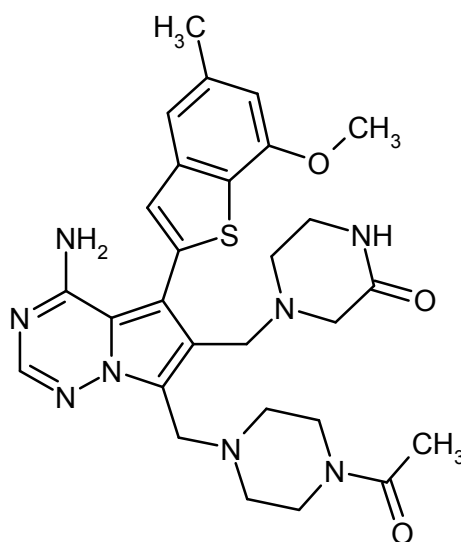
5 Se agitaron ácido anhídrido acético (498 μ l, 5,17 mmoles) y ácido fórmico (237 μ l, 6,28 mmoles) primero 2 h a 50°C y posteriormente durante toda la noche a ta. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (5,1 ml), y 1,16 ml de esta solución se agregaron a una solución del ejemplo 49 (233 mg, 370 μ moles) en piridina (89 μ l). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se diluyó con metanol y posteriormente se evaporó. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 77 mg (35% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 549 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,04 (br. t, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (br. t, 2H) ppm.

10 Ejemplo 59

4-({7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-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



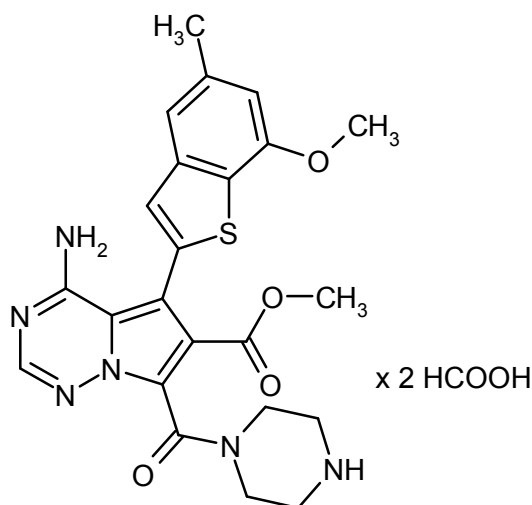
15 Una suspensión del ejemplo 49 (310 mg, 522 μ moles) en diclorometano/THF (2,5:1, 9,64 ml) se trató con carbonato de sodio (442 mg, 4,17 mmoles) y se agitó a ta durante 30 min. Se agregó cloruro de acetilo (74 μ l, 1,04 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Después de templar con metanol, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 133 mg (45% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 563 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ = 7,89 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,68-2,55 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 60

bis(formiato) 4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo



5 A una solución del intermediario 28A (15 mg, 26 μ moles) en a THF/metanol mixture (5:1, 180 μ l), se enfrió hasta 0°C, se agregó (trimetilsilil)diazometano (solución 2 M en hexano, 15 μ l, 32 μ moles). La mezcla resultante se entibió lentamente hasta ta durante 30 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 4,8 mg (35% de teor.) del compuesto del título.

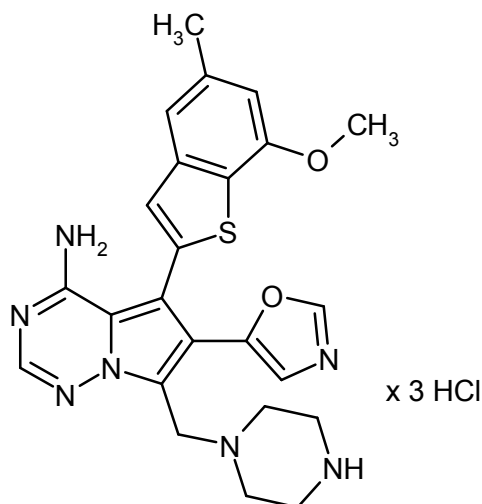
LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,17 (s, 2H), 8,38-8,23 (br. s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71-5,58 (br. s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,60 (s, 3H, superposición con pico de agua), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 61

Triclorhidrato
f[1,2,4]triazin-4-amina

5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-(1,3-oxazol-5-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-



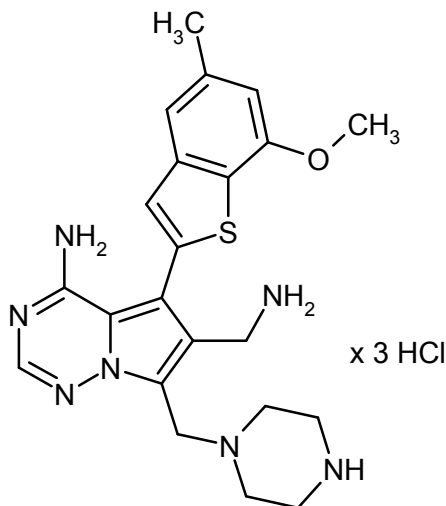
15 Una solución del intermediario 25A (100 mg, 0,19 mmoles) en metanol (3,33 ml) se trató con (4-tolueno-sulfonilo)metilsocianuro (36 mg, 0,19 mmoles) y carbonato de potasio (25 mg, 186 μ moles). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 h. Posteriormente se combinó con las mezclas de reacción de tres series analíticas de 30 mg y se evaporaron. El residuo se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa dos veces (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Además, la purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 5:1 con 0,5% de amoníaco ac.) y la liofilización a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 75 mg (34% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 476 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): *inter al.* $\delta = 8,40$ (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 62

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



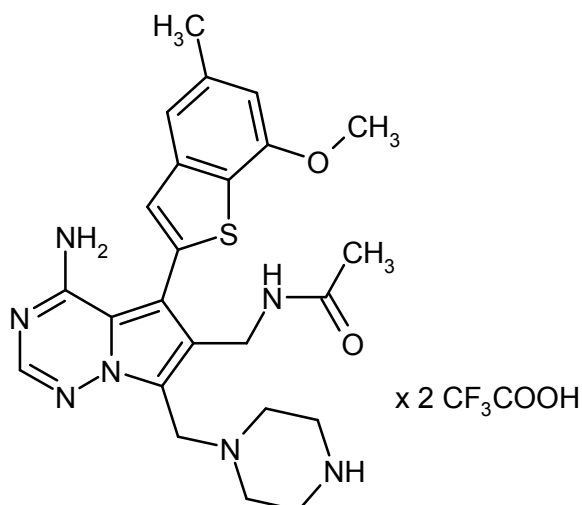
10 Una suspensión del intermediario 29A (76 mg, 134 μmoles) y 10% Pd/C (60 mg) en una solución 0,5 M de cloruro de hidrógeno en metanol (20 ml) se agitó a *ta* durante 3 h bajo 1 atm de hidrógeno. La mezcla posteriormente se filtró a través de kieselguhr, el filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se liofilizó a partir de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dando 34 mg (46% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,55 min; MS (ESIpos): $m/z = 438$ (M+H) $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): *inter al.* $\delta = 8,24$ (br. s, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,47 (s, 3H) ppm.

15 Ejemplo 63

bis(trifluoroacetato) *N*-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil]acetamida



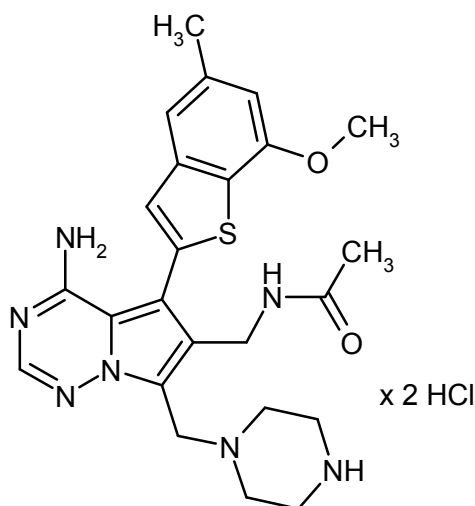
20 Una solución del intermediario 30A (210 mg, 362 μmoles) en diclorometano (26 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5,2 ml) y se agitó a *ta* durante 1 h. Después de la evaporación a *ta*, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.) dando 163 mg (63% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 3): Tr = 2,42 min; MS (ESIpos): m/z = 480 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 9,00-8,75 (br. s, 1H), 8,30-8,16 (br. s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,32 (br. d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40-2,98 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 1,77 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 64

- 5 Diclorhidrato *N*-{[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}acetamida



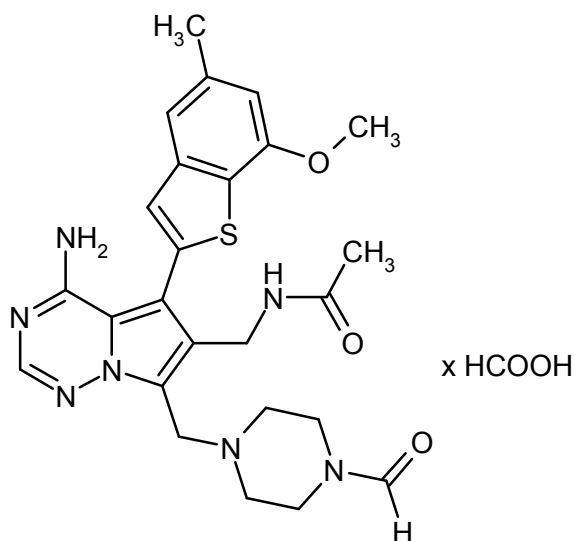
- 10 Una solución del intermediario 30A (80 mg, 0,14 mmoles) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a ta durante 1 h y posteriormente se evaporó. La purificación por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) y la liofilización a partir de una mezcla de metanol y solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano dio 39 mg (50% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 480 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 8,12 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,37 (br. d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85-3,20 (m, 8H, superposición con pico de agua), 2,46 (s, 3H), 1,76 (s, 3H) ppm.

- 15 Ejemplo 65

Formiato *N*-{[4-amino-7-[(4-formilpiperazin-1-il)metil]-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil}acetamida



- 20 Se agitaron ácido anhídrido acético (304 μl, 3,16 mmoles) y ácido fórmico (145 μl, 3,16 mmoles) primero 2 h a 50°C y posteriormente durante toda la noche a ta. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (3,1 ml), y 663

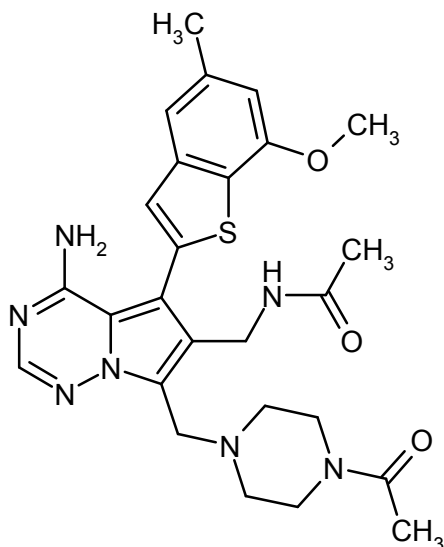
μl de esta solución se agregaron a una solución del ejemplo 63 (160 mg, 226 μmoles) en piridina (54 μl). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, posteriormente se diluyó con metanol (1 ml), y se continuó con la agitación a 40°C durante otra 2 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dando 74 mg (61% de teor.) del compuesto del título.

5 LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,13 (s, 1H), 8,06-7,89 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,01-3,88 (m, 5H), 2,47-2,34 (m, 7H), 1,75 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 66

10 N-({7-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}metil)acetamida



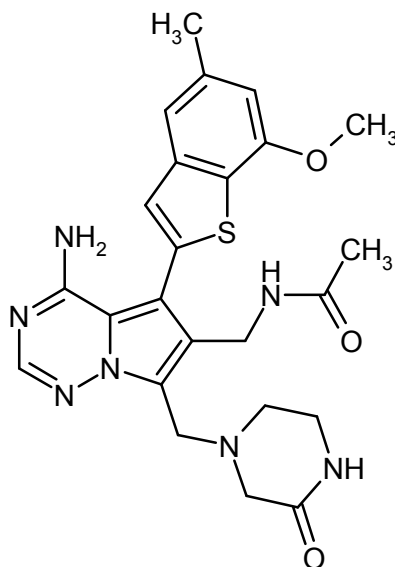
15 Una solución del ejemplo 63 (110 mg, 229 μmoles) y cloruro de acetilo (32 μl, 458 μmoles) en THF/ diclorometano (1:2, 3 ml) se trató con carbonato de sodio (194 mg, 1,83 mmoles) y se agitó a ta durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla se diluyó con metanol (2 ml) y agua (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). La liofilización a partir de 1,4-dioxano y la re-purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 50:1 → 100% metanol) dio 35 mg (28% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04-7,98 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 4H), 2,48-2,35 (m, 7H), 1,98 (s, 3H), 1,75 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 67

N-({4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)metil)acetamida



5

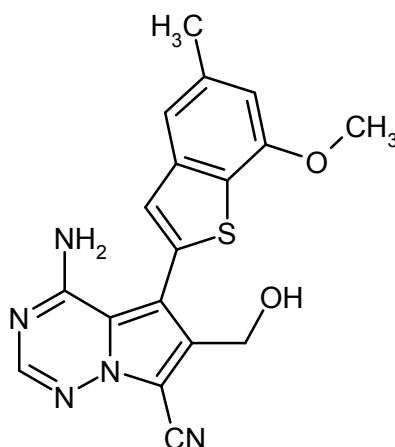
Una suspensión del intermediario 32A (35 mg, 73 μ moles) en metanol (4,1 ml) se trató con anhídrido acético (13 μ l, 146 μ moles) y 10% Pd/C (41 mg) y se agitó a ta durante 1 h bajo 1 atm de hidrógeno. La filtración sobre kieselguhr y la evaporación del filtrado dio 30 mg (79% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 2H), 7,75 (br. s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,19-3,08 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 68

4-amino-6-(hidroximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



15 Una solución del intermediario 38A (1 g, 2,08 mmoles) en THF (10 ml) se trató con una solución 1M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (12 ml, 12 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche y posteriormente se evaporó. El residuo se colocó en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró en ter-butil metil éter, y el sólido se filtró dando 680 mg (78% de teor.) del compuesto del título.

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 366 (M+H)⁺

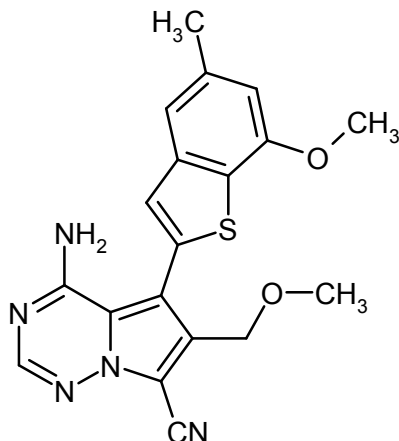
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,61-8,29 (br. s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,32-

ES 2 591 203 T3

6,03 (br. s, 1H), 5,46 (t, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 69

4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



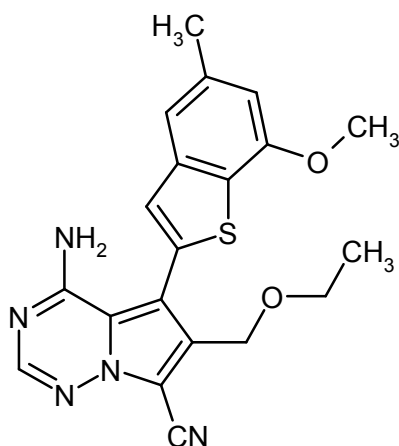
5 Una solución del ejemplo 68 (60 mg, 164 μ moles) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (18 μ l, 246 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con DIPEA (57 μ l, 328 μ moles). La mezcla se agitó primero 2 h a 60°C, posteriormente se sometió a reflujo durante toda la noche y finalmente se calentó hasta 150°C durante 30 min en un dispositivo de microondas. Después de esto, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 18 mg (28% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 379 (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,61-8,40 (br. s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,34-6,09 (br. s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 70

4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



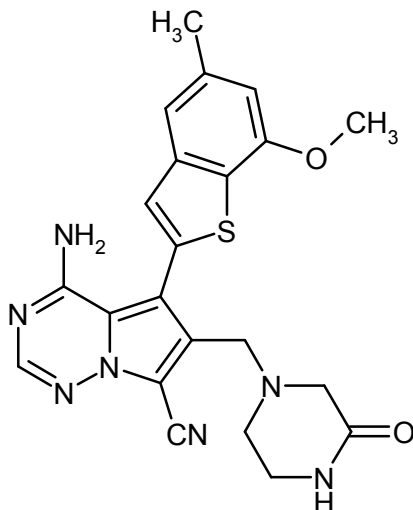
20 Una solución del ejemplo 68 (60 mg, 164 μ moles) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (18 μ l, 246 μ moles). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y posteriormente se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (2 ml) y se trató con DIPEA (57 μ l, 328 μ moles). La mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche y posteriormente se calentó hasta 150°C durante 30 min en un dispositivo de microondas. Después de esto, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en etanol (2 ml) y nuevamente se calentó hasta 150°C durante 30 min en las microondas oven. Se agregó DIPEA (57 μ l, 328 μ moles), y el calentamiento hasta 150°C en las microondas oven continuó durante otros 30 min. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol 95:5) dando 16 mg (23% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 393 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,61-8,38 (br. s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,33-6,08 (br. s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 71

5 4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbonitrilo



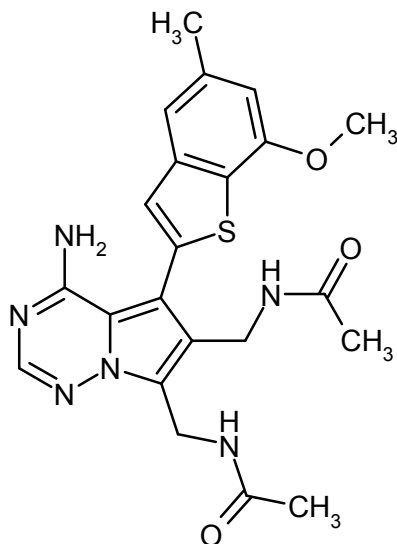
10 Una solución del intermediario 39A (20 mg, 55 μmoles) en THF (0,73 ml) se trató con ácido acético (6 μl, 110 μmoles), 2-oxopiperazina (27 mg, 275 μmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 275 μmoles). Después de agitar a ta durante 3 h, otras cantidades de THF (1 ml), ácido acético (6 μl, 110 μmoles), se agregaron 2-oxopiperazina (27 mg, 275 μmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 275 μmoles), y se continuó con la agitación a ta durante toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 13 mg (52% de teor.) del compuesto del título.

15 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 447 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,60-8,31 (br. s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,25-5,98 (br. s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 72

N,N'-[[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6,7-diil]bis(metilene)]diacetamida



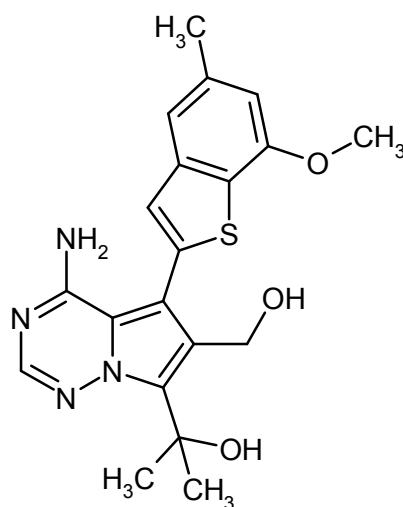
5 Una suspensión del intermediario 40A (bruto, 85 mg), 10% Pd/C (115 mg) y anhídrido acético (40 μ l, 435 μ moles) en metanol (12 ml) se agitó a *ta* bajo 1 atm de hidrógeno. Después de 4 h, se agregaron otras cantidades de 10% Pd/C (115 mg) y anhídrido acético (40 μ l, 435 μ moles), y la agitación a *ta* bajo 1 atm de hidrógeno continuó durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de kieselguhr, el filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 18 mg (18% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 452 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,29 (br. t, 1H), 8,04 (br. t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,26 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 73

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



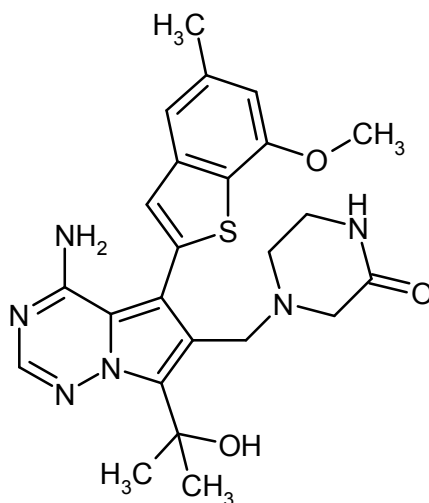
15 Un matraz que contiene una suspensión del intermediario 43A (180 mg, 598 μ moles), el intermediario 6A (299 mg, 897 μ moles) y fluoruro de cesio (454 mg, 2,99 mmoles) en THF/agua (10:1, 11 ml) se desgasificó a presión reducida y posteriormente se rellenó con argón. Se agregó 4-(di-*ter*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilaniлина-dicloropaldio (2:1; 13 mg, 18 μ moles). La mezcla resultante se desgasificó nuevamente y se agitó bajo argón a 50°C durante 16 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 30-50% acetonitrilo/0,2% de TFA ac.). Las fracciones del producto se diluyeron con una solución 7 M de amoníaco en metanol y posteriormente se concentró a presión reducida. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío dando 99 mg (42% de teor.) del compuesto del título.

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 399 (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,51-8,02 (br. s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,23-5,82 (br. s, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 74

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



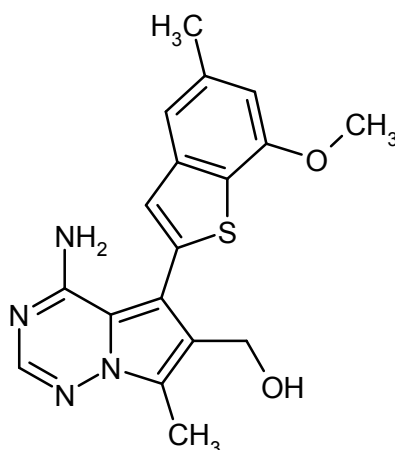
Una solución del intermediario 44A (50 mg, 73% de pureza, 92 μ moles) en metanol (4 ml) se trató con 2-oxopiperazina (28 mg, 276 μ moles), cianoborohidruro de sodio (23 mg, 368 μ moles) y ácido acético (21 μ l, 368 μ moles). La mezcla se agitó primero 18 h a 60°C y posteriormente 3 días a ta. Después de esto, la mezcla se separó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% TFA ac.). Las fracciones del producto se diluyeron con una solución 7 M de amoniaco en metanol y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano y se liofilizó dando 24 mg (52% de teor.) del compuesto del título.

10 LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,73-8,01 (br. s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,2-5,7 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,14 (br. s, 2H), 2,60 (br. s, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,70 (br. s, 6H) ppm.

Ejemplo 75

[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metanol



15

Bajo una atmósfera de argón, un matraz se cargó con 165 mg (0,64 mmoles) del intermediario 53A, 143 mg (0,64 mmoles) del intermediario 5A, 25 mg (0,03 mmoles) (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)) y 409 mg (1,93 mmoles) fosfato de potasio. Posteriormente, se agregaron 7 ml de una mezcla desgasificada de 1,4-dioxano y agua (5:1), y la solución se agitó a 70°C durante 1 h. Se agregó otra porción del intermediario 5A (142 mg, 0,64 mmoles) y de (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (10 mg, 0,012 mmoles), y se continuó con la agitación durante 1 h. Después de esto, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente a presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida, y el residuo se trituró con acetonitrilo. El precipitado se filtró y se secó al vacío dando 180 mg (92% de pureza por LC-MS, 73% de teor.) del compuesto del título. A partir del filtrado se obtuvo un segundo lote (41 mg, 18% de teor.) por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). Total rendimiento: 91% de teor.

20

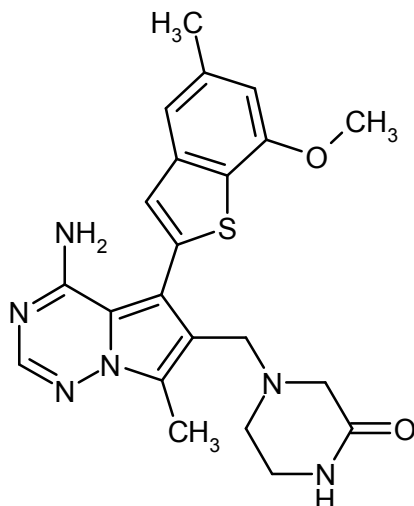
25

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 355 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 76

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



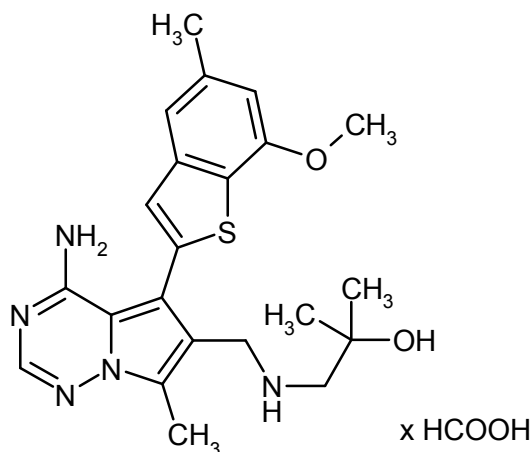
10 Una suspensión de 55 mg (0,16 mmoles) del intermediario 54A en THF (1,5 ml) se trató con 78 mg (0,78 mmoles) piperazin-2-ona, 18 μl (0,31 mmoles) ácido acético y 166 mg (0,78 mmoles) triacetoxiborohidruro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente, se agregaron 1,5 ml agua, y la mayoría del solvente THF se evaporó a presión reducida. La mezcla restante se diluyó con más agua, y el sólido precipitado se filtró y se secó (35 mg). Este material se purificó además por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso). Las fracciones del producto se ajustaron hasta pH 9 con carbonato de potasio sólido y se concentraron parcialmente a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó a 45°C al vacío para dar 16 mg (24% de teor.) del compuesto del título.

15 LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s, 1H), 7,66 (br. s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,45 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 77

20 Formiato 1-([[4-amino-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]amino)-2-metilpropan-2-ol



Una suspensión de 55 mg (0,16 mmoles) del intermediario 54A en THF (1,5 ml) se trató con 98 mg (0,78 mmoles) clorhidrato 1-amino-2-metilpropan-2-ol, 39 mg (0,47 mmoles) de acetato de sodio y 166 mg (0,78 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente,

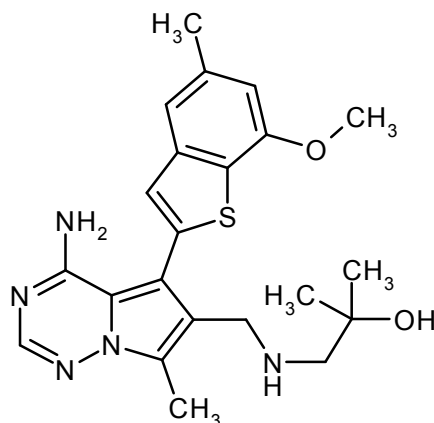
se agregaron 1,5 ml agua, y la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) para dar 38 mg (52% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 5): Tr = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,02 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 78

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



10

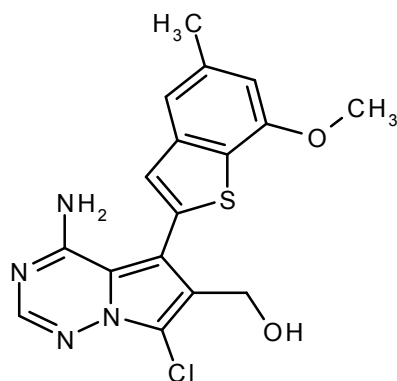
Una solución de 29 mg (0,06 mmoles) del ejemplo 77 en 3 ml de metanol se corrió a través de un cartucho Stratospheres SPE PL-HCO₃ MP-resina, preconditionado con 2 ml de metanol. El cartucho se lavó con 4 ml de metanol, y el eluado se evaporó para dar 21,5 mg (82% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H)⁺

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,02 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 79

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



- 20 Una solución del intermediario 48A (117 mg, 0,24 mmoles) en 5 ml de THF se trató con 5 ml de ácido clorhídrico conc. y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente, se agregaron 12 ml de solución 5 M de hidróxido de sodio ac. como también acetato de etilo, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) para dar 30 mg (34% de teor.) del compuesto del título.
- 25

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 375 (M+H)⁺

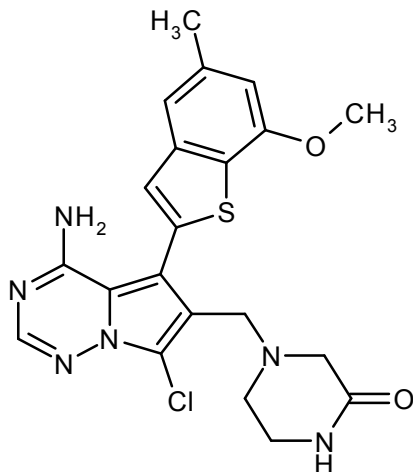
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,43 (d, 2H),

3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm.

9,2 mg (10% de teor.) de 7-cloro-6-(clorometil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se aislaron en forma de un subproducto (cf. Intermediario 50A).

Ejemplo 80

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



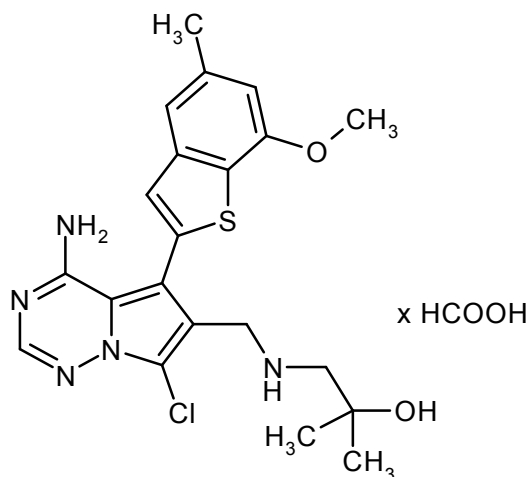
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 76 partiendo de 40 mg (0,11 mmoles) del intermediario 49A. Rendimiento: 27 mg (55% de teor.).

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 457 (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05 (s, 1H), 7,68 (br. s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,05 (br. s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 81

Formiato 1-[[[4-amino-7-cloro-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



15

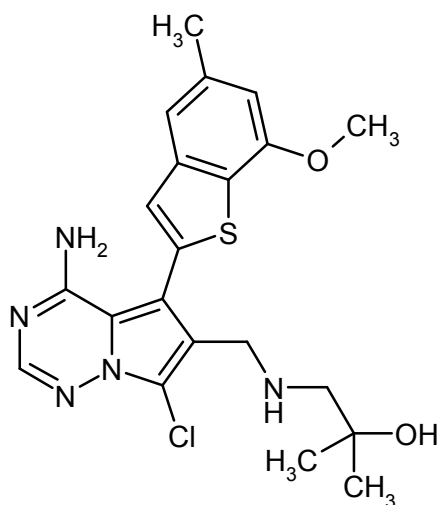
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 77 partiendo de 40 mg (0,11 mmoles) del intermediario 49A. Rendimiento: 24 mg (45% de teor.).

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 446 (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,00 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 82

1-({[4-amino-7-cloro-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

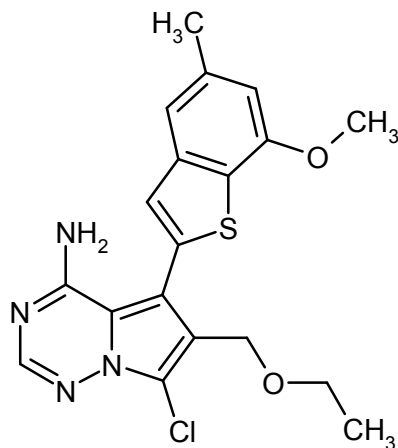


El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 81 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 78.

- 5 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 446 (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,09 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,44-1,64 (m, 1H), 1,00 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 83

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



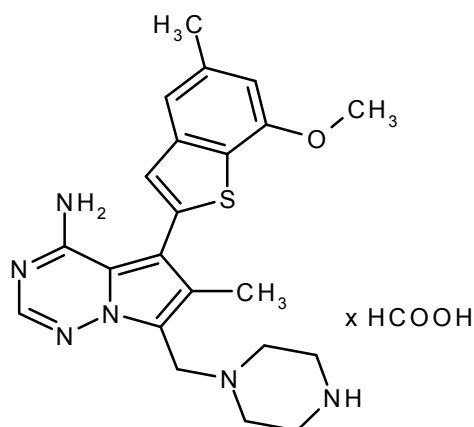
10

Se suspendieron 8,2 mg (0,02 mmoles) del intermediario 50A en 1 ml de etanol, se trató con 41 μl (0,11 mmoles) de una solución 2,68 M de etanolato de sodio en etanol y se sometió a reflujo durante 1 min. La solución transparente posteriormente se evaporó, y el producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) para dar 5 mg (56% de teor.) del compuesto del título.

- 15 LC-MS (procedimiento 4): Tr = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 402 (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,06 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 84

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



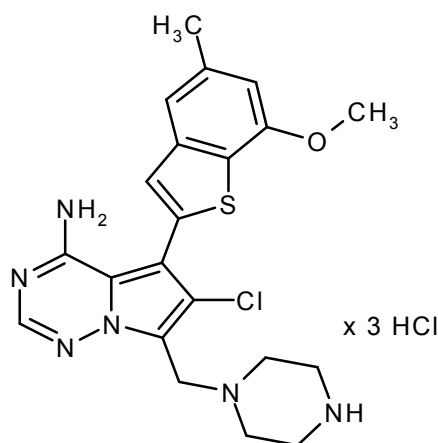
Una solución del intermediario 57A (100 mg, 191 μ moles) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a ta durante 3 h y posteriormente se evaporó. La purificación por RP-HPLC preparativa dos veces (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico acuoso) dio 71 mg (67% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,46 (br. s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,27 (s, 1H, superposición con pico de CHCl₃), 7,18 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 85

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



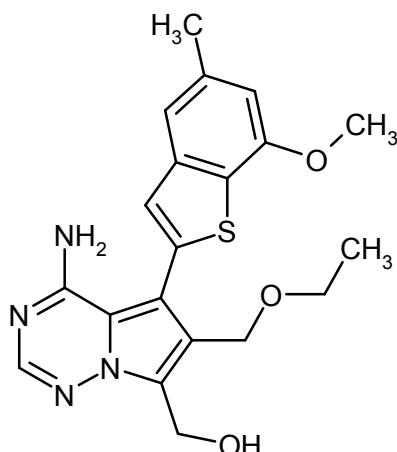
El intermediario 60A (65 mg, 0,12 mmoles) se agitó en 1 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano durante 2 h a ta. La suspensión se evaporó hasta sequedad, y el producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 10-95% acetonitrilo/0,1% de ácido clorhídrico ac.) dando 49 mg (74% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 9,56 (br. s, 1H), 8,45 (br. s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,30 (br. s, 1H), 4,63 (br. s, 1H), 3,40 (br. s, 8H), 2,46 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 86

20 [4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metanol



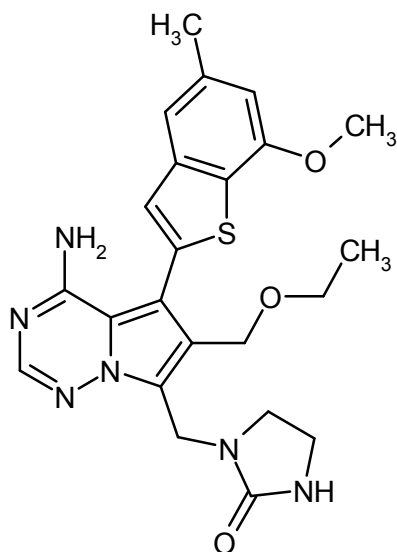
El compuesto del título (360 mg) se obtuvo en forma de un subproducto en la preparación del ejemplo 5 por el procedimiento de preparación 1.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 399 (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,09-7,72 (br. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,05-5,48 (br. s, 1H), 5,04 (br. s, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,39 (q, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,05 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 87

1-[[4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]imidazolidin-2-ona



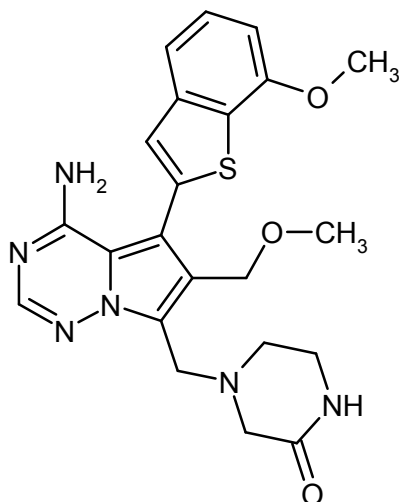
- 10 Una suspensión del intermediario 63A (100 mg, 0,221 mmoles) en THF (5 ml) se trató con imidazolidin-2-ona (57 mg, 0,662 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (153 μl, 0,926 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 150°C durante 90 min en un horno de microondas. Después de esto, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/0,2% de ácido trifluoroacético ac.). El producto obtenido de este modo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó. El producto se purificó una vez nuevamente por cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:1) dando 24 mg (22% de teor.) del compuesto del título.
- 15

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,21-7,65 (br. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,04-5,56 (br. s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,31-3,10 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 88

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



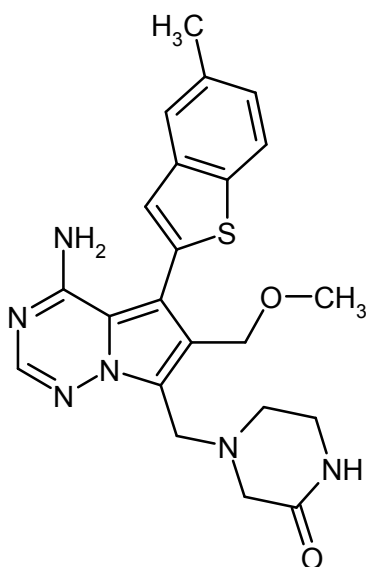
5 A una solución del intermediario 62A (72,6 mg, 197 μ moles), el ácido (7-metoxi-1-benzotiofen-2-il)borónico (45 mg, 216 μ moles) y fluoruro de cesio (149 mg, 983 μ moles) en THF desgasificado/agua (10:1, 2,2 ml) bajo argón se agregó (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 7,7 mg, 9,8 μ moles; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)). La mezcla resultante se desgasificó nuevamente y se agitó bajo argón a 60°C durante 3 h. Después de esto, la mezcla se separó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 31 mg (35% de teor.) del compuesto del título.

10 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 453 (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61-8,23 (br. s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,57-6,11 (br. s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (s, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (br. m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,62-2,67 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 89

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



20 A una solución del intermediario 62A (50 mg, 135 μ moles), el ácido (5-metil-1-benzotiofen-2-il)borónico (28,6 mg, 149 μ moles) y fluoruro de cesio (103 mg, 677 μ moles) en THF desgasificado/agua (10:1, 4,4 ml) bajo argón se agregó (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 5,3 mg, 6,8 μ moles; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)). La mezcla resultante se desgasificó

nuevamente y se agitó bajo argón a 60°C durante 16 h. Después de esto, la mezcla se separó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 30-50% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 27 mg (45% de teor.) del compuesto del título.

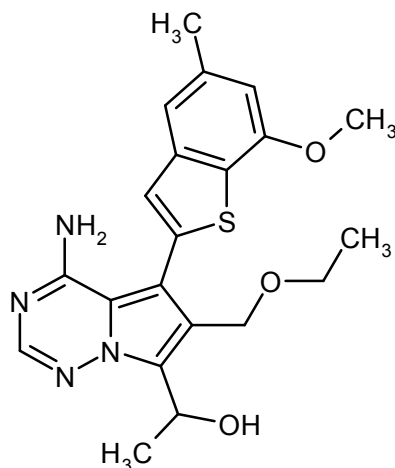
5

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-8,18 (br. s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,58-6,03 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,11 (br. t, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,44 (s, 3H) ppm.

10 Ejemplo 90

1-[4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]etanol



Bajo argón, una solución 1M de bromuro de metilmagnesio en THF (630 µl, 630 µmoles) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 17A (100 mg, 252 µmoles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y posteriormente se trató con otra porción de bromuro de metilmagnesio en THF (177 µl, 177 µmoles). La mezcla de reacción se agitó durante otras 16 h, posteriormente se templó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Las fracciones del producto se diluyeron con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando 39 mg (36% de teor.) del compuesto del título.

15

20

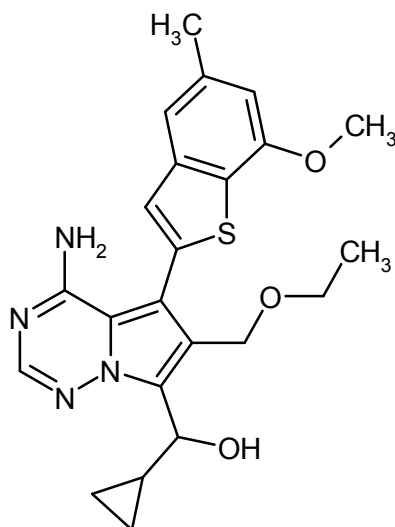
LC-MS (procedimiento 4): Tr = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 413 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s, 1H), 7,56-8,07 (br. s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,37-5,95 (br. s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,05 (t, 3H) ppm.

25

Ejemplo 91

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



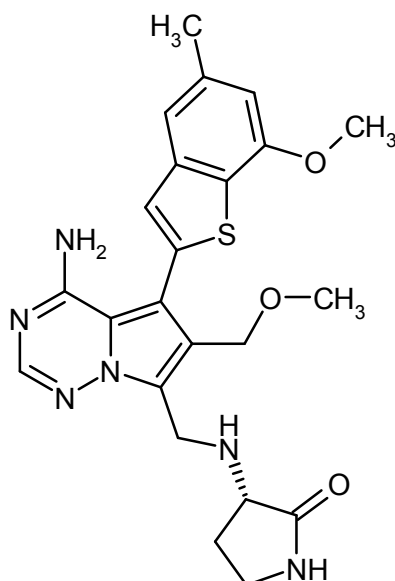
Bajo argón, una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (1,26 ml, 630 μ moles) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 17A (100 mg, 252 μ moles) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, posteriormente se templó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 50-70% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Las fracciones del producto se diluyeron con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando 10 mg (10% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 439 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (s, 1H), 7,68-8,04 (br. s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,47-5,89 (br. s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,59-4,67 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 0,51-0,59 (m, 1H), 0,40-0,47 (m, 1H), 0,28-0,38 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 92

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



Una suspensión del intermediario 13A (100 mg, 0,233 mmoles) en THF (2 ml) se trató con (S)-3-aminopirrolidin-2-ona (35 mg, 0,349 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (148 mg, 0,698 mmoles) y ácido acético (26,6 μ l, 0,465 mmoles). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h y posteriormente se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/0,2% ácido trifluoroacético ac.). Las fracciones del

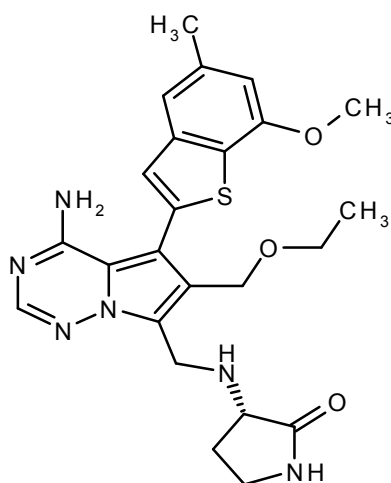
producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 56 mg (51% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,26-2,99 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 93

10 (3S)-3-((4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)amino)pirrolidin-2-ona



15 Una suspensión del intermediario 17A (100 mg, 0,252 mmoles) en THF (2 ml) se trató con (S)-3-aminopirrolidin-2-ona (38 mg, 378 μmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 757 μmoles) y ácido acético (30 μl, 504 μmoles). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h y posteriormente se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 30-50% acetonitrilo/0,2% de ácido trifluoroacético ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 84 mg (69% de teor.) del compuesto del título.

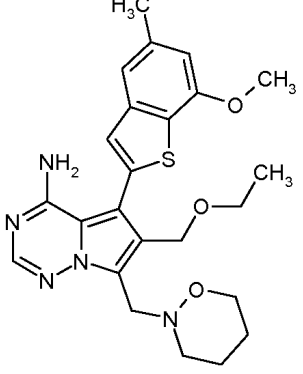
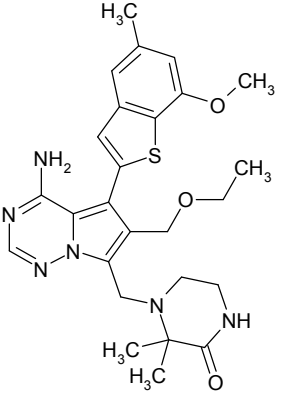
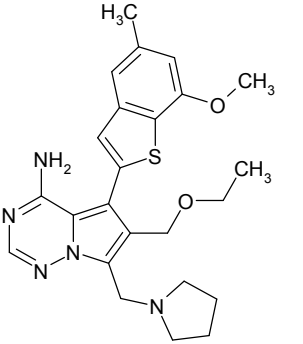
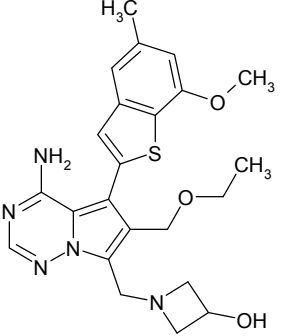
LC-MS (procedimiento 4): Tr = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺

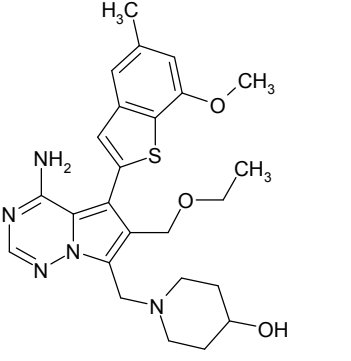
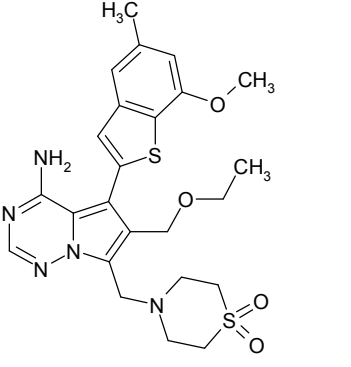
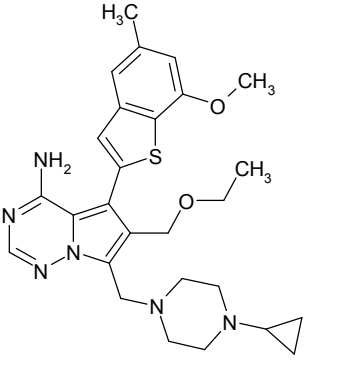
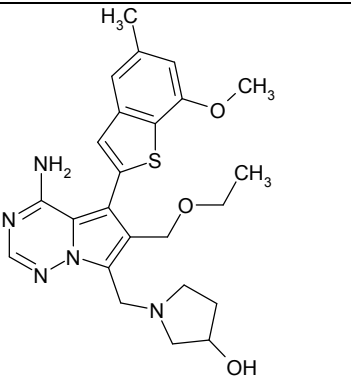
20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,00 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-8,11 (br. s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,5-6,0 (br. s, 1H), 4,44 (q, 2H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,38-3,45 (q, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,08 (t, 3H) ppm.

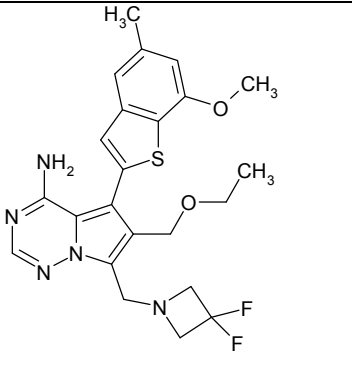
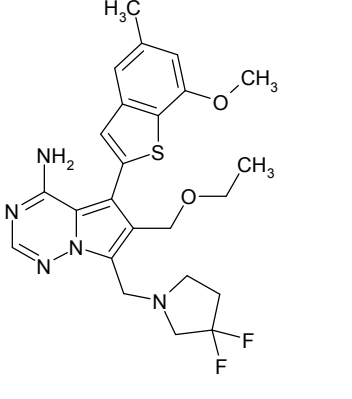
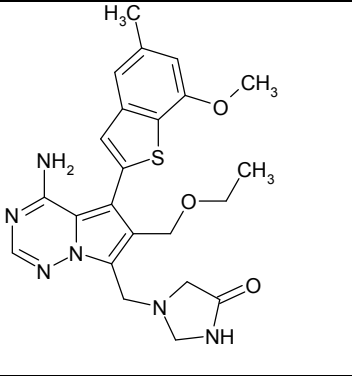
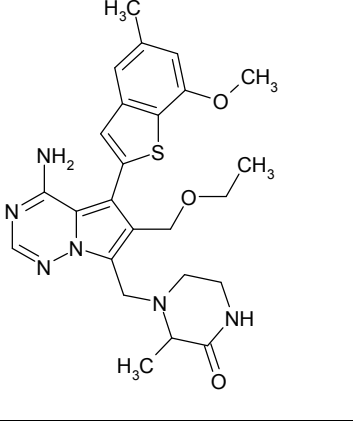
Procedimiento general para la preparación de los ejemplos 94–105 en la tabla I:

25 Una suspensión 0,13 M del intermediario 17A en THF se trató con 1,5 eq. del respectivo componente de amina, 3 eq. de triacetoxiborohidruro de sodio y 1,5 eq. de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3–20 h. Después de esto, se llevó a cabo la purificación de acuerdo con los procedimientos indicados.

Tabla I

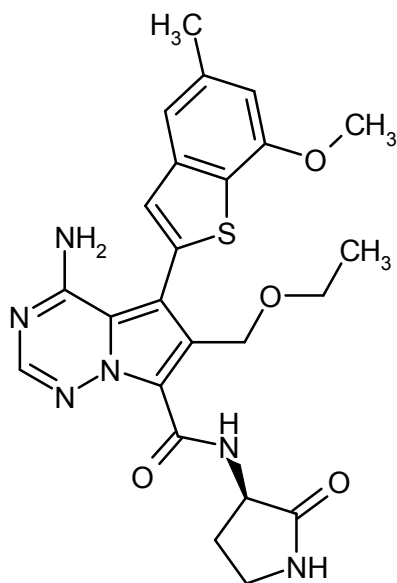
Ejemplo N°.	Estructura	Procedimiento(s) de purificación	Datos de LC-MS
94		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H) ⁺
95		P6, P3	Procedimiento 2: Tr = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H) ⁺
96		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 452 (M+H) ⁺
97		P1, P5	Procedimiento 5: Tr = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 454 (M+H) ⁺

98		P1, P5	Procedimiento 5: Tr = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H) ⁺
99		P1, P5	Procedimiento 5: Tr = 2,21 min; MS (ESIpos): m/z = 516 (M+H) ⁺
100		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 507 (M+H) ⁺
101		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H) ⁺

102		P1, P5, P4	Procedimiento 2: Tr = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 474 (M+H) ⁺
103		P1, P5, P2	Procedimiento 2: Tr = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 460 (M+H) ⁺
104		P1, P6	Procedimiento 2: Tr = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H) ⁺
105		P1, P6	Procedimiento 2: Tr = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H) ⁺

Ejemplo 106

4-amino-6-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxamida



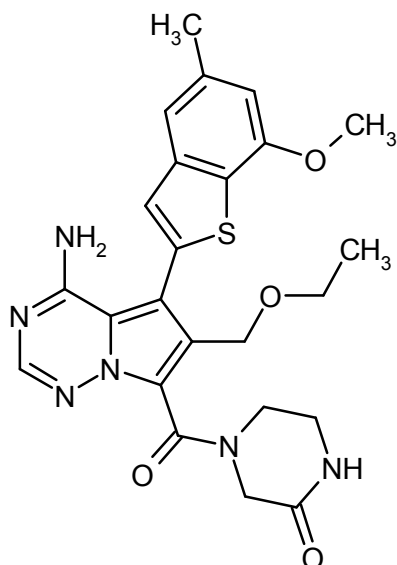
Una solución agitada del intermediario 64A (50 mg, 121 μ moles) en DMF (2 ml) se trató a ta con *N*-[(1*H*-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilene]-*N*-metilmetanaminio tetrafluoroborato (TBTU) (43 mg, 133 μ moles) y DIPEA (53 μ l, 303 μ moles). Después de 15 min, se agregó (3*R*)-3-aminopirrolidin-2-ona (24 mg, 242 μ moles) , y la mezcla resultante se agitó a ta durante otros 2 h. Después de esto, la mezcla se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 30-50% acetonitrilo/0,2% de ácido trifluoroacético ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 36 mg (60% de teor.) del compuesto del título.

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,50 (d, 1H), 8,21-8,45 (br. s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,84-6,09 (br. s, 1H), 4,74 (dd, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (q, 2H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90-2,03 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 107

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



Una solución agitada del intermediario 64A (50 mg, 121 μ moles) en DMF (2 ml) se trató a ta con TBTU (43 mg, 133 μ moles) y DIPEA (53 μ l, 303 μ moles). Después de 15 min, piperazin-2-ona (24 mg, 242 μ moles) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a ta durante otros 16 h. Después de esto, la mezcla se separó por RP-HPLC preparativa

(Reposil C18, gradiente 40-60% acetonitrilo/0,2% ácido trifluoroacético ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 45 mg (68% de teor.) del compuesto del título.

5 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H)⁺

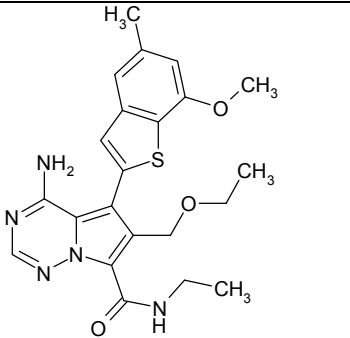
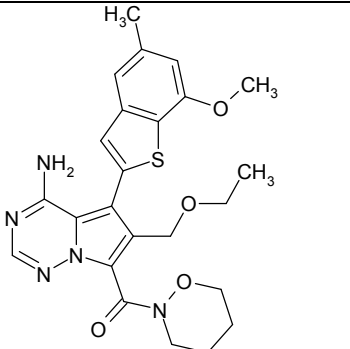
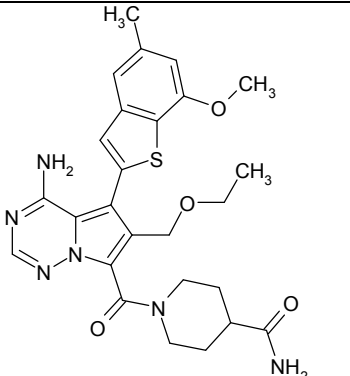
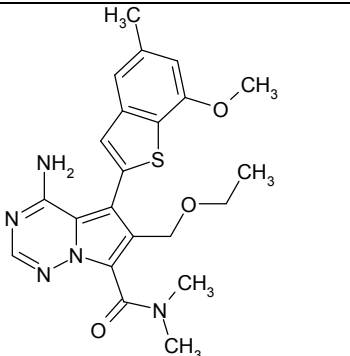
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14 (br. s, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 7,9-8,3 (br. s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78-6,05 (br. s, 1H), 4,30-4,49 (m, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,96-1,05 (m, 3H) ppm.

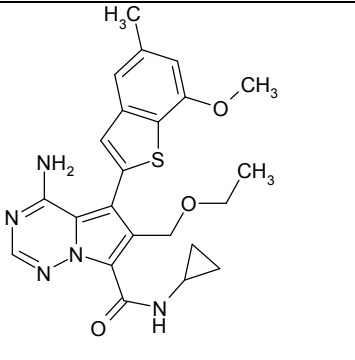
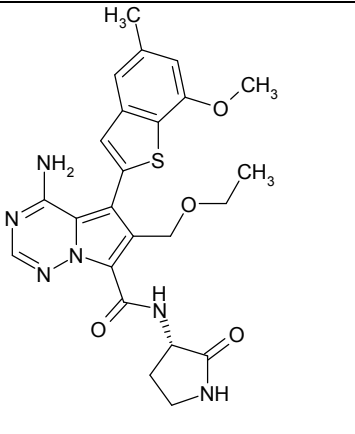
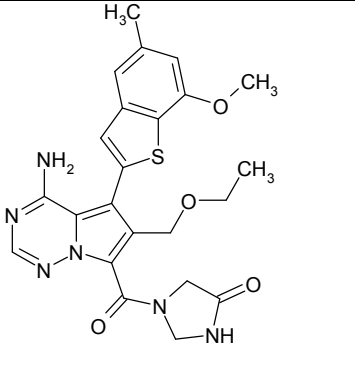
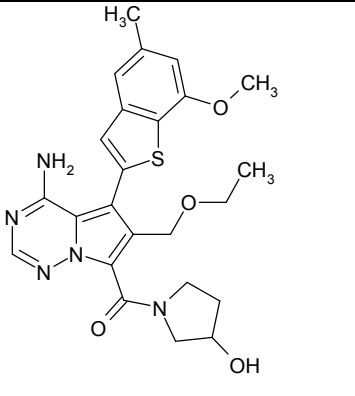
Procedimiento general para la preparación de los ejemplos 108–123 en la tabla II:

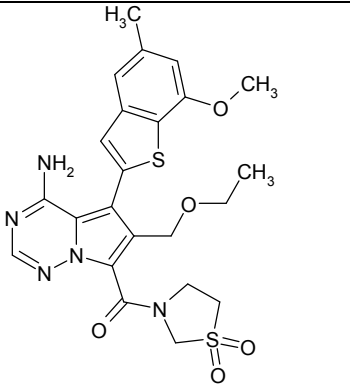
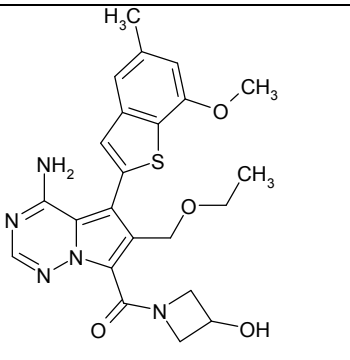
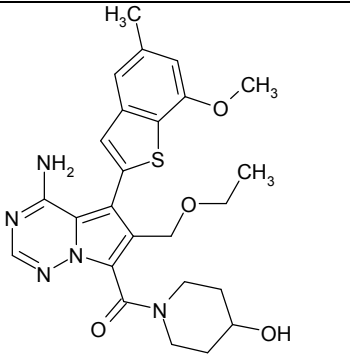
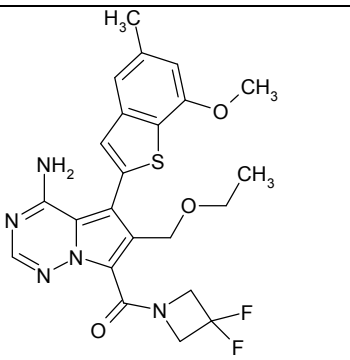
10 Una solución 0,13 M del intermediario 64A en DMF se trató con 1,1 eq. TBTU y 2,5 eq. DIPEA y se agitó a ta durante 15 min. Se agregaron 2 eq. de la respectiva amina, y la mezcla resultante se agitó a ta durante otros 18 h. Después de esto, se llevó a cabo la purificación de acuerdo con los procedimientos indicados.

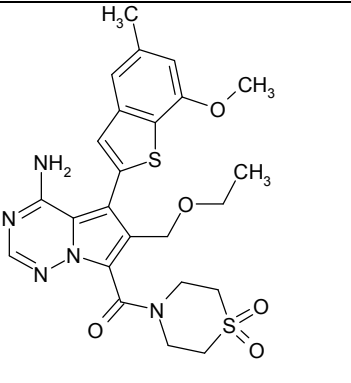
Tabla II

Ejemplo N°.	Estructura	Procedimiento(s) de purificación	Datos de LC-MS
108		P1	Procedimiento 2: Tr = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 456 (M+H) ⁺
109		P1	Procedimiento 4: Tr = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 412 (M+H) ⁺
110		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H) ⁺

111		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 440 (M+H) ⁺
112		P1	Procedimiento 4: Tr = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H) ⁺
113		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H) ⁺
114		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 440 (M+H) ⁺

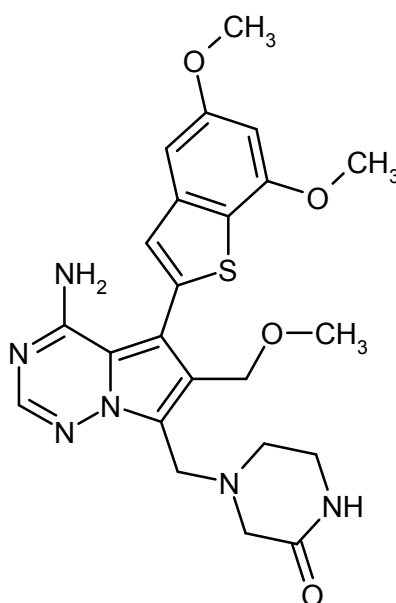
115		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 452 (M+H) ⁺
116		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H) ⁺
117		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H) ⁺
118		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 482 (M+H) ⁺

119		P1, P5	Procedimiento 2: Tr = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 516 (M+H) ⁺
120		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H) ⁺
121		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 496 (M+H) ⁺
122		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H) ⁺

123		P1, P5	Procedimiento 4: Tr = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 530 (M+H) ⁺
-----	---	--------	---

Ejemplo 124

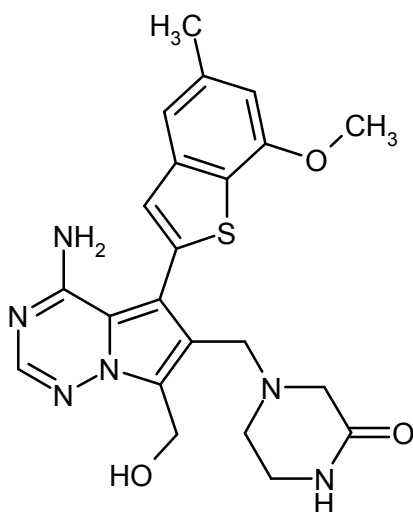
4-[[4-amino-5-(5,7-dimetoxi-1-benzotiofen-2-il)-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-2-ona



- 5 A una solución del intermediario 62A (100 mg, 271 μ moles), el Intermediario 66A (77 mg, 325 μ moles) y fluoruro de cesio (206 mg, 1,35 mmoles) en THF desgasificado/agua (10:1; 5 ml) bajo argón se agregó (2'-aminobifenil-2-il)-(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 42,6 mg, 54 μ moles; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)). La mezcla resultante se desgasificó nuevamente y se agitó bajo argón a 60°C durante 6 h. Posteriormente, se agregó otra porción del intermediario 66A (39 mg, 162 μ moles), y la agitación a 60°C continuó durante 10 h. Después de esto, la mezcla de reacción se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 30-50% acetonitrilo/0,1% TFA ac.). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un cartucho de intercambio aniónico (Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP-resina). El cartucho se eluyó con metanol, y el filtrado se evaporó dando 40 mg (28% de teor.) del compuesto del título.
- 10
- 15 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H)⁺
- ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,68 (br. s, 1H), 7,49-8,17 (br. s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,5-6,0 (br. s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,09-3,14 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,62-2,67 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 125

- 20 4-[[4-amino-7-(hidroximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil]piperazin-2-ona



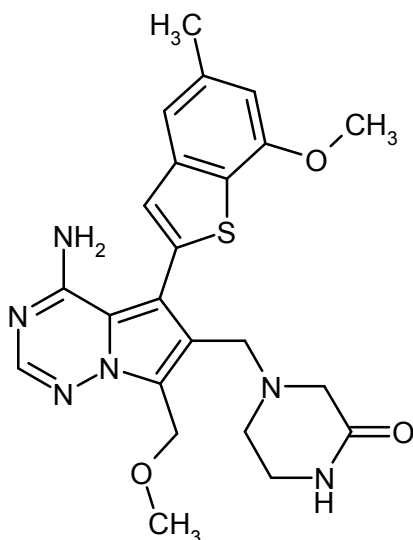
A una suspensión del intermediario 70A (700 mg, 1,49 mmoles), el intermediario 5A (497 mg, 2,24 mmoles) y fluoruro de cesio (1,36 g, 8,95 mmoles) en THF desgasificado/agua (2:1, 90 ml) bajo argón se agregó (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 117 mg, 0,149 mmoles; véase S. L. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (40), 14073-14075 (2010)). La mezcla resultante se desgasificó nuevamente y se agitó bajo argón a 60°C durante toda la noche. Otra porción del intermediario 5A (231 mg, 1,04 mmoles) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1; 117 mg, 0,149 mmoles) se agregaron, y se continuó con la agitación a 60°C durante 3 h. El precipitado se filtró, se lavó con THF y se secó al vacío. El sólido se suspendió en mixture de DMF y 1 M de ácido trifluoroacético ac. y se filtró. El filtrado se separó por RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% de ácido trifluoroacético acuoso). Las fracciones del producto se combinaron y posteriormente se alcalizaron por la adición de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 88 mg del compuesto del título (13% de teor.).

LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 453 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): *inter al.* δ = 7,6-8,0 (br. s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,4-5,8 (br. s, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,85 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,04 (br. m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 126

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



Una suspensión del ejemplo 125 (88 mg, 194 μmoles) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (29 μl, 389 μmoles), y la mezcla se agitó a ta durante 65 min. Se agregó otra porción de cloruro de tionilo (29 μl, 389 μmoles), y se continuó con la agitación durante 1,5 h. Un exceso de metanol se agregó posteriormente, seguido de

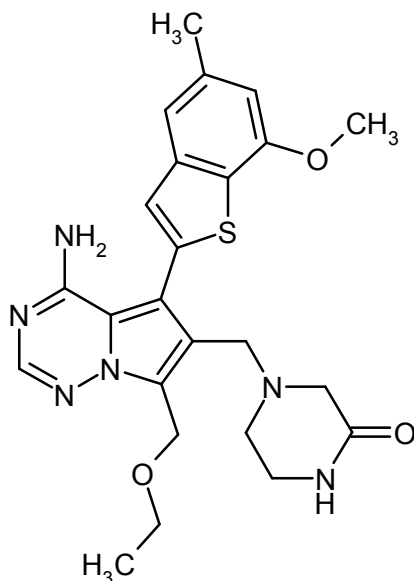
la adición gota a gota de una solución 5,4 M de metilato de sodio en metanol (84 mg, 1,56 mmoles) hasta que se alcanzó pH 8. Después de agitar durante 3 días, los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% de ácido trifluoroacético ac.). Las fracciones del producto se evaporaron para dar 19 mg del compuesto del título (21% de teor.).

5 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 466 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,75-8,11 (br. s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,51-5,82 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 (br. s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,42-2,48 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 127

10 4-[[4-amino-7-(etoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil]piperazin-2-ona



15 Una suspensión del ejemplo 125 (100 mg, 221 μmoles) en diclorometano (10 ml) se trató con cloruro de tionilo (161 μl, 2,21 mmoles), y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se agregó etanol, y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 ml), se agregó etilato de sodio (30 mg, 442 μmoles), y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se separó posteriormente directamente por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente 20-40% acetonitrilo/0,2% de ácido trifluoroacético ac-). Las fracciones del producto se combinaron y se alcalizaron por la adición de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La solución se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 57 mg del compuesto del título (54% de teor.).

20 LC-MS (procedimiento 2): Tr = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 480 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,75-8,09 (br. s, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,38-5,91 (br. s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 4H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm.

B. Evaluación de la actividad biológica

25 Abreviaturas y acrónimos:

Ahx	ácido 6-aminohexanoico
ATP	adenosina trifosfato
BSA	albúmina de suero de bovino
CREB	proteína de unión al elemento de respuesta cAMP
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminotetracético

EGTA	Ácido etilenglicol-bis(2-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético
FBS	suero de bovino fetal
FGF	factor de crecimiento del fibroblasto
FGFR	receptor del factor de crecimiento del fibroblasto
GFP	proteína fluorescente verde
GST	glutathion S-transferasa
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etansulfónico
HRTF	fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo
MOPS	ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico
mTOR	blanco mamífero de rapamicina
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PI3K	fosfatidilinositol 3-quinasa
RTK	receptor tirosina quinasa
SNP	polimorfismo de nucleótido simple
TR-FRET	transferencia de energía de resonancia por fluorescencia de resolución temporal
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 obtener a través de ensayos in vitro, ex vivo, e in vivo que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

5 **B-1. Ensayo de ATP quinasa alta del FGFR-1**

La actividad inhibitoria del FGFR-1 a elevada concentración de ATP de los compuestos de la presente invención después de su pre-incubación con FGFR-1 se cuantificó empleando el ensayo ATP alto del FGFR-1 basado en la TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos:

10 Una proteína de fusión del FGFR-1 marcada recombinante [fusión de glutathion-S-transferasa (GST) (N-terminal), sitio de escisión de la trombina, marca His6, y la parte intracelular del FGFR-1 humano de los aminoácidos G400 a R800 como en la entrada del GenBank NM_015850], que se expresa en las células de insectos SF9 usando el sistema de expresión baculovirus y se purifica mediante la cromatografía por afinidad de glutathion-agarosa, se adquirió de ProQinase (producto n.º 0101-0000-1) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado biotin-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (C-terminal en forma de amida) el cual se adquirió, por
15 ej., de Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Usualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtítulos a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (por ej., 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) en duplicados para cada concentración. La serie de dilución se preparó de forma separada antes del ensayo como soluciones de reserva 100 veces concentrada en DMSO; las concentraciones exactas podrían variar dependiendo de la pipeta usada. Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de cada solución de reserva del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtítulos de 384 pocillos de bajo volumen, negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se agregaron 2 µl de una solución de la proteína de fusión del FGFR-1 anterior en tampón de ensayo acuoso [8 mM MOPS pH 7,0, 10 mM de acetato de magnesio, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,05% (p/v) de albúmina de suero de bovino (BSA), 0,07% (v/v) de Tween-20, 0,2 mM de EDTA], y la mezcla se incubó durante
20 15 min a 22°C para permitir la preunión del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 3,3 mM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl = 2 mM) y sustrato (0,16 µM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl = 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 del FGFR-1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió de forma apropiada para que el ensayo esté en el intervalo lineal (las concentraciones típicas estuvieron en el
30

intervalo de 0,05 µg/ml). La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF [25 nM de estreptavidina-XL665 (Cis Biointernational) y 1 nM PT66-Eu-quelato, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio-quelato (Perkin-Elmer; se puede usar PT66-Tb-criptato de Cis Biointernational en su lugar), en solución de EDTA acuosa (50 mM de EDTA, 0,1% p/v) de BSA en 50 mM de HEPES/NaOH pH 7,5)].

5 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora 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 la medición de la transferencia de energía por resonancia del Eu-quelato a la estreptavidina-XL665. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET [por ej., Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer)]. La relación de las emisiones a 665 nm y a 620 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software local.

15 Los valores de IC₅₀ para los compuestos individuales de la invención a partir de este ensayo se enumeran en la tabla 1A a continuación.

Tabla 1A

Ejemplo N°.	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
1	12,2
2	7,2
3	6,6
4	13,7
5	4,6
6	9,0
7	4,2
8	9,4
9	31,0
10	12,7
11	6,5
12	3,3
13	2,5
14	1,4
15	1,0
16	12,5
17	0,9
18	0,7
19	0,5
20	25,0
21	4,2
22	0,9

Ejemplo N°.	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
23	17,9
24	1,3
25	0,7
26	0,9
27	1,3
28	2,1
29	1,6
30	2,8
31	1,5
32	5,2
33	1,0
34	6,0
35	61,3
36	3,0
37	22,1
38	6,9
39	1,1
40	2,1
41	2,8
42	5,1
43	8,6
44	2,1

ES 2 591 203 T3

Ejemplo N°.	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
45	3,4
46	3,2
47	1,7
48	12,8
51	4,4
52	9,7
53	3,9
54	11,2
56	2,4
57	3,2
58	6,8
59	3,8
60	16,2
61	0,5
62	3,1
64	1,0
65	5,6
66	1,6
67	5,0
68	27,0
69	55,3
70	39,1
71	2,7
72	1,4
73	4,4
74	4,0
75	4,1
76	2,8
77	1,4
78	1,7
79	12,6
80	1,3
81	1,9
82	3,4

Ejemplo N°.	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
83	14,5
84	3,7
85	26,4
86	3,9
87	14,1
88	79,6
89	82,9
90	9,9
91	52,9
92	8,2
93	5,5
94	81,9
95	17,0
96	54,5
97	16,4
98	17,0
99	24,8
100	54,5
101	30,8
102	39,2
103	50,3
104	5,6
105	8,7
106	6,4
107	9,4
108	3,9
109	8,4
110	17,5
111	27,0
112	42,1
113	52,7
114	11,2
115	24,9
116	3,7

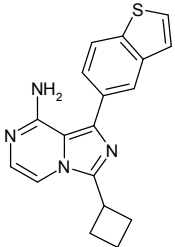
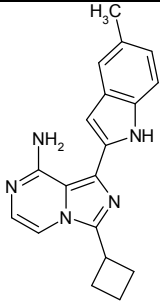
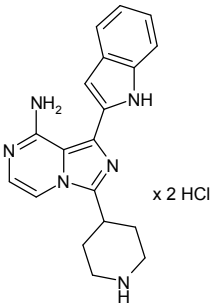
Ejemplo N°.	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
117	8,8
118	6,8
119	9,0
120	6,8
121	8,2
122	18,9

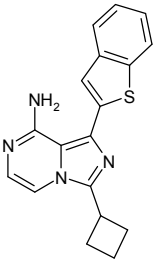
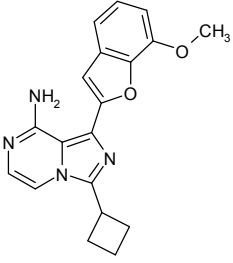
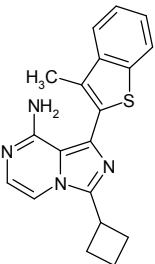
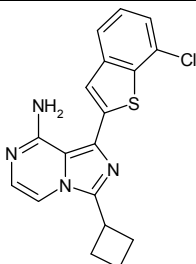
Ejemplo N°.	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
123	25,1
124	27,3
125	5,0
126	3,9
127	8,0

5 Los derivados de 8-amino-1-(benzotiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina seleccionados y los compuestos relacionados que se consideraron representativos de la técnica anterior más próxima (véase la Solicitud de Patente Internacional WO 2007/061737-A2 y los compuestos de ejemplo descriptos en la misma) se sintetizaron siguiendo los procedimientos publicados y además se ensayaron en el ensayo de ATP alta del FGFR-1 con fines de comparación. Los valores de IC₅₀ que se obtuvieron para estos compuestos se enumeran en la tabla 1B a continuación:

10

Tabla 1B

Estructura del compuesto comparativa	Ejemplo N° en el doc. 2007/061737 WO	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
	4	12000
	5	500
	25	880

Estructura del compuesto comparativa	Ejemplo N°. en el doc. 2007/061737 WO	FGFR-1 (ATP alta) IC ₅₀ [nM]
	120	985
	205	20000
	210	456
	233	4600

Los valores de IC₅₀ que se especifican en la tabla 1A y 1B muestran que los compuestos de la presente invención son aproximadamente cinco a mil veces más potentes en la inhibición de la actividad del FGFR-1 quinasa que los compuestos de la técnica anterior seleccionados.

5 B-2. Ensayo del FGFR-3 quinasa

La actividad inhibitoria del FGFR-3 de los compuestos de la presente invención después de su pre-incubación con el FGFR-3a se cuantificó empleando el ensayo del FGFR-3 basado en la TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos:

- 10 Una proteína de fusión del FGFR-3 marcada recombinante [fusión de glutationa-S-transferasa (GST) (N-terminal), sitio de escisión de la trombina, marca His6, y la parte intracelular del FGFR-3 humano de los aminoácidos R397 a R806 como en la entrada NCBI/Proteína NP_000133,1], que se expresa en las células de insectos SF9 usando el sistema de expresión baculovirus y se purifica mediante la cromatografía por afinidad de S-transferasa, se adquirió de Proqinase (producto n°. 1068-0000-1) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado biotin-Ahx-AAEEEEYFFLFAKKK (C-terminal en forma de amida) el cual se adquirió, por ej., de Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).
- 15

- Usualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtítulos a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 0,1 nM (por ej., 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) en duplicados para cada concentración. La serie de dilución se preparó de forma separada antes del ensayo como soluciones de reserva 100 veces concentrada en DMSO; las concentraciones exactas podrían variar dependiendo de la pipeta usada. Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de cada solución de reserva del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtítulos de 384 pocillos de bajo volumen, negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se agregaron 2 μl de una solución de la proteína de fusión del FGFR-3 anterior en tampón de ensayo acuoso [8 mM MOPS pH 7,0, 10 mM de acetato de magnesio, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,05% (p/v) de albúmina de suero de bovino (BSA), 0,07% (v/v) de Tween-20, 0,2 mM de EDTA], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la preunión del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 3 μl de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 16,7 μM ; concentración final en el volumen de ensayo de 5 μl = 10 μM) y sustrato (0,8 μM ; concentración final en el volumen de ensayo de 5 μl = 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 la proteína de fusión del FGFR-3 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió de forma apropiada para que el ensayo esté en el intervalo lineal (las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 0,03 $\mu\text{g/ml}$). La reacción se detuvo por la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección HTRF [100 nM de estreptavidina-XL665 (Cis Biointernational) y 1 nM PT66-Tb-criptato, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con terbio-criptato (Cis Biointernational; se puede usar PT66-Eu-quelato de Perkin-Elmer en su lugar), en solución de EDTA acuosa (50 mM de EDTA, 0,1% p/v) de BSA en 50 mM de HEPES/NaOH pH 7,5)].
- La mezcla resultante se incubó durante 1 hora 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 la medición de la transferencia de energía por resonancia del Tb-quelato a la estreptavidina-XL665. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET [por ej., Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer)]. La relación de las emisiones a 665 nm y a 620 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática si inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software local.
- Los valores IC_{50} para los compuestos individuales de la invención a partir de este ensayo se enumeran en la tabla 2A, dada a continuación.

Tabla 2A

Ejemplo N°.	FGFR-3 IC_{50} [nM]
1	24,8
2	29,4
3	46,6
4	24,8
5	12,1
6	28,5
7	10,4
8	17,7
9	63,9
10	8,3
11	13,0
12	14,0
13	10,0
14	2,5
15	1,0

Ejemplo N°.	FGFR-3 IC_{50} [nM]
16	9,4
17	3,3
18	2,8
19	2,7
20	26,1
21	13,0
22	4,7
23	41,9
24	5,7
25	5,2
26	4,9
27	12,6
28	9,7
29	2,5
30	6,4

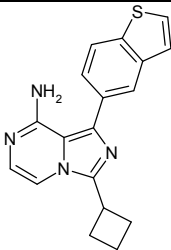
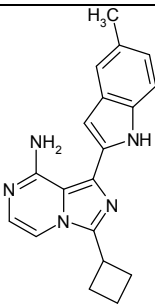
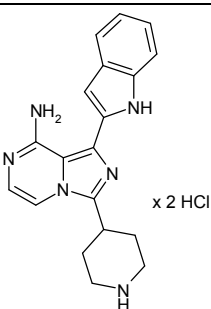
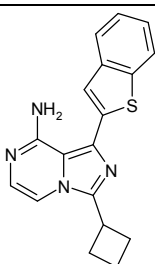
ES 2 591 203 T3

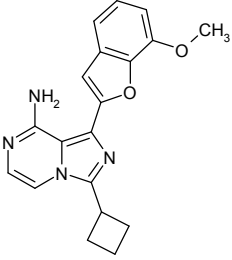
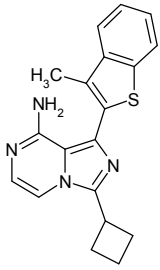
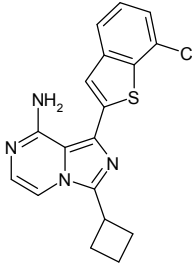
Ejemplo N°.	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
31	13,3
32	52,3
33	7,2
34	10,5
35	65,4
36	9,8
37	34,6
38	18,8
39	4,9
40	7,9
41	7,2
42	18,4
43	32,4
44	6,1
45	9,7
46	8,1
47	3,4
48	45,4
51	3,9
52	7,0
53	2,5
54	6,8
56	2,0
57	1,8
58	9,8
59	6,8
60	77,9
61	0,9
62	11,0
64	2,9
65	3,1
66	3,7
67	9,4
68	42,7

Ejemplo N°.	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
69	58,1
71	5,4
72	0,7
73	12,2
74	1,4
75	19,8
76	1,4
77	3,8
78	2,0
79	17,9
80	0,2
81	0,5
82	16,0
83	2,1
84	16,5
85	26,0
86	6,8
87	28,1
90	11,0
91	31,1
93	8,7
95	28,7
98	26,5
99	36,9
102	39,8
106	7,1
107	17,4
108	7,7
114	9,6
117	5,3
119	4,5
121	24,6

5 Los derivados de 8-amino-1-(benzotiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina seleccionados y los compuestos relacionados que se consideraron representativos de la técnica anterior más próxima (véase la Solicitud de Patente Internacional WO 2007/061737-A2 y los compuestos de ejemplo descriptos en la misma) se sintetizaron siguiendo los procedimientos publicados y además se ensayaron en el ensayo de ATP alta del FGFR-3 con fines de comparación. Los valores de IC₅₀ que se obtuvieron para estos compuestos se enumeran en la tabla 2B, dada a continuación:

Tabla 2B

Estructura del compuesto comparativa	Ejemplo N°. en el doc. WO 2007/061737	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
	4	2400
	5	250
	25	1200
	120	506

(Continuación)		
Estructura del compuesto comparativa	Ejemplo No. en el doc. WO 2007/061737	FGFR-3 IC ₅₀ [nM]
	205	20000
	210	554
	233	10000

5 Los valores de IC₅₀ que se especifican en la tabla 2A y 2B muestran que los compuestos de la presente invención son aproximadamente tres a mil veces más potentes en la inhibición de la actividad del FGFR-3 quinasa que los compuestos de la técnica anterior seleccionados.

B-3. Ensayo de ATP quinasa alta del FGFR-4

La actividad inhibidora del FGFR-1 a elevada concentración de ATP de los compuestos de la presente invención después de su pre-incubación con FGFR-4 se cuantificó empleando el ensayo ATP alto del FGFR-4 basado en la TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos:

10 Una proteína de fusión del FGFR-4 marcada recombinante [fusión de glutatona-S-transferasa (GST) (N-terminal), sitio de escisión de la trombina, marca His6, y la parte intracelular del FGFR-4 humano de los aminoácidos R391 a R802 como en la entrada del GenBank NM_002011], que se expresa en las células de insectos SF9 usando el sistema de expresión baculovirus y se purifica mediante la cromatografía por afinidad de glutatona-agarosa, se adquirió de Proqinase (producto nº. 0101-0000-3) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa,
 15 se usó el péptido biotinilado biotin-Ahx-AAEEYFFLFAKKK (C-terminal en forma de amida) el cual se adquirió, por ej., de Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Usualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtítulos a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (por ej., 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) en duplicados para cada concentración. La serie de dilución se preparó de forma
 20 separada antes del ensayo como soluciones de reserva 100 veces concentrada en DMSO; las concentraciones exactas podrían variar dependiendo de la pipeta usada. Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de cada solución de reserva del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtítulos de 384 pocillos de bajo volumen, negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se agregaron 2 µl de una solución de la proteína de fusión del FGFR-1

anterior en tampón de ensayo acuoso [8 mM MOPS pH 7,0, 10 mM de acetato de magnesio, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,05% (p/v) de albúmina de suero de bovino (BSA), 0,07% (v/v) de Tween-20, 0,2 mM de EDTA], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la preunión del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 3,3 mM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl = 2 mM) y sustrato (0,8 µM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl = 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 la proteína de fusión del FGFR-1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió de forma apropiada para que el ensayo esté en el intervalo lineal (las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 0,03 µg/ml). La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF [100 nM de estreptavidina-XL665 (Cis Biointernational) y 1 nM PT66-Tb-criptato, un anticuerpo anti-fosfofosfotirosina marcado con terbio-criptato (Cis Biointernational; se puede usar PT66-Eu-quelato de Perkin-Elmer en su lugar), en solución de EDTA acuosa (50 mM de EDTA, 0,1% p/v) de BSA en 50 mM de HEPES/NaOH pH 7,5)].

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora 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 la medición de la transferencia de energía por resonancia del Tb-quelato a la estreptavidina-XL665. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET [por ej., Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer)]. La relación de las emisiones a 665 nm y a 620 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software local.

B-4. Ensayo de mTOR quinasa (con fines comparativos)

La actividad inhibidora del mTOR de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo mTOR basado en la TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos:

Una proteína mTOR marcada de fusión recombinante [glutaciona-S-transferasa (GST) fusionada a los aminoácidos mTOR humanos de 1360 a 2549], que se expresa en las células de insectos y purificada por cromatografía por afinidad de glutaciona-sefarosa, se adquirió de Invitrogen (Cat.-Nº. 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 de Invitrogen, Cat.-Nº. PV4759).

Los compuestos se disolvieron en DMSO para generar soluciones de reserva de 10 mM. Estas soluciones primero se diluyeron 100 veces con 100% de DMSO para obtener soluciones 1 mM en 100% de DMSO, luego se diluyeron 100 veces en 50% de DMSO para obtener soluciones 10 µM en 50% de DMSO.

Para el ensayo, 0,5 µl de una solución 10 µM del compuesto de ensayo en 50% de DMSO se pipeteó en una placa de microtítulos de 384 pocillos de bajo volumen, negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se agregaron 2 µl de una solución de la proteína de fusión mTOR anterior en tampón de ensayo acuoso [50 mM de HEPES/NaOH pH 7,5, 5 mM de cloruro de magnesio, 1,0 mM de ditiotreitól, 1 mM de EGTA, 0,01% (v/v) de Triton-X100, 0,01% (p/v) de albúmina de suero bovino (BSA)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la preunión del compuesto de ensayo a la enzima. A continuación, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 2,5 µl de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 80 µM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl = 40 µM) y sustrato (0,6 µM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl = 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 como para que el ensayo esté en el intervalo lineal (una concentración final típica en el volumen de ensayo de 5 µl fue 1,25 ng/µl. La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de 30 mM de EDTA (concentración final en el volumen de ensayo de 10 µl = 15 mM) y 2 nM de anticuerpo fosfoespecífico anti-4E-BP1 [pT46] marcado con Tb-quelato [Invitrogen Cat.-Nº. PV4755] (concentración final en el volumen de ensayo de 10 µl = 1 nM) en tampón de FRET.

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22°C para permitir la formación del complejo entre el sustrato fosforilado y el anticuerpo marcado con Tb-quelato. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía por resonancia del Tb-quelato al GFP. Para esto, las emisiones de fluorescencia a 495 nm y 520 nm después de la excitación a 340 nm se midieron en un lector Envision 2104 de múltiples etiquetas (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 520 nm y a 495 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y o bien se calcularon valores medios (si se ensayan en replicados a una concentración simple) o los valores de IC₅₀ (por un ajuste de 4 parámetros usando un software local).

Los valores de inhibición medios a 1 µM para los compuestos individuales de la presente invención se enumeran en la tabla 3, dada a continuación.

Tabla 3

Ejemplo N°.	mTOR % de inhibición @ 1 μ M
1	8,7
2	7,2
3	8,2
5	9,7
6	0,3
7	3,1
8	7,8
9	<i>sin detección del efecto inhibidor</i>
10	6,0
11	33,2
12	25,8
13	14,9
14	15,7
16	36,9
17	6,7
18	<i>sin detección del efecto inhibidor</i>
19	17,6
20	31,3
21	5,0
22	17,6
23	11,6
24	6,3
25	3,5
26	6,8
27	5,9
28	<i>sin detección del efecto inhibidor</i>
29	28,5
30	21,1
31	16,3
32	1,6

Ejemplo N°.	mTOR % de inhibición @ 1 μ M
33	0,9
34	25,9
35	1,4
36	14,4
37	8,6
38	20,8
39	11,5
40	0,1
41	<i>sin detección del efecto inhibidor</i>
42	<i>sin detección del efecto inhibidor</i>
43	10,1
44	13,3
45	15,5
46	11,0
47	14,7
48	4,1
51	8,4
52	4,2
53	3,3
54	1,7
56	16,1
57	2,0
58	4,0
59	0,8
60	11,1
61	15,9
62	0,2
64	1,1
65	13,9
66	15,8
67	8,4

Ejemplo N°.	mTOR % de inhibición @ 1 μ M
68	8,0
69	8,7
70	5,8
71	0,1
72	8,2
73	18,5
74	18,6
75	10,2
76	8,5
77	0,7
78	5,8
79	14,7
80	3,9
81	4,1
82	7,1
83	6,3
84	9,1
85	0,9

Ejemplo N°.	mTOR % de inhibición @ 1 μ M
87	12,7
88	5,3
89	<i>sin detección del efecto inhibitor</i>
93	12,5
98	<i>sin detección del efecto inhibitor</i>
99	5,3
103	<i>sin detección del efecto inhibitor</i>
107	<i>sin detección del efecto inhibitor</i>
108	8,5
119	<i>sin detección del efecto inhibitor</i>
121	<i>sin detección del efecto inhibitor</i>

5 (sin detección del efecto inhibitor = sin efecto inhibitor detectable a 1 μ M).

Los datos en la tabla 3 muestran que los compuestos de la presente invención sólo tienen un efecto inhibitor débil, si existe, sobre la mTOR quinasa, el cual no se considera que contribuya a la actividad farmacológica observada con estos compuestos.

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

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

15 Las células HUVEC se cosecharon usando accutasa (PAA, L11-007) y se sembraron en las columnas 2 a 12 de las placas de 96 pocillos (fondo plano de 96 pocillos de la placa de cultivo tisular Falcon MICROTTEST, BD 353075, o μ CLEAR-PLATE, de 96 pocillos, negra, Greiner Bio-One, No. 655090) a una densidad celular de 2500 células/ pocillo en 100 μ l de medio completo Vasculife VEGF quedando la columna 1 vacía como blanco. Las células se incubaron a 37°C y 5% de CO₂ durante al menos 6 horas. A continuación, las células se lavaron una vez con PBS y se privaron de alimento durante toda la noche en el medio basal Vasculife (Cellsystems, LM-0002) que contiene heparina, ascorbato y L-glutamina (componentes del kit de Vasculife Life Factors, Cellsystemas LL-1020) como también 0,2% de FBS.

20 Después de aproximadamente 18 horas, se descartó el medio privado de alimento, y las células se expusieron durante 72 horas a 9 concentraciones de registro consecutivo o medio-registro del compuesto de ensayo en el intervalo de 10 pM a 30 μ M y a 5, 10 o 20 ng/ml de hFGF-2 (FGF humano recombinante básico, R&D Systems, 233-FB) en 100 μ l de medio privado de alimento. Las soluciones de reserva de 10 mM de los compuestos de ensayo en DMSO se diluyeron hasta 200 x concentración final en DMSO dando por resultado una concentración de DMSO final de 0,5% en todos los pocillos. Los controles consistieron de células desarrolladas en el medio privado de alimento únicamente y de células desarrolladas en el medio privado de alimento que contiene hFGF-2 con 0,5% de DMSO. Para determinar la proliferación celular, se agregó 5 μ l solución de Alamar Azul (Biosource, DAL1100) a cada pocillo

25

5 (dilución 1,20), y las células se dejaron incubar durante otras 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de medir la fluorescencia (ex. 535 nm, em. 595 nm) con un lector de placa Spectrafluor Plus Tecan ((XFLUOR4 versión 4,20). 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, se ensayaron muestras por triplicado, y se determinaron las desviaciones estándares. Se usó el software GraphPad Prism 5 para analizar los datos y obtener los valores de IC₅₀. Todos los compuestos de ensayo se ensayaron 2 a 10 veces en experimentos independientes y se obtuvieron resultados similares.

Los datos mencionados en la tabla 4, dada a continuación, representan los valores IC₅₀ para los compuestos representativos de la invención que surgen de los correspondientes valores pIC₅₀ promediados:

10

Tabla 4

Ejemplo N°.	Proliferación de HUVEC mediada por hFGF-2, IC ₅₀ [nM]
1	16,4
4	17,5
5	5,3
8	9,7
10	16,0
11	150,0
13	17,0
14	25,0
16	117,3
18	10,4
21	3,7
26	56,7
34	37,3
38	213,3
39	365,0
45	171,0
46	84,5
48	360,0
51	1,2
52	4,0
53	3,3

Ejemplo N°.	Proliferación de HUVEC mediada por hFGF-2, IC ₅₀ [nM]
54	2,2
56	18,1
57	3,2
59	51,1
60	250,0
64	4,5
67	12,1
68	14,4
71	5,4
72	1,6
73	5,5
74	0,2
75	1,5
76	1,5
77	3,2
79	3,5
80	1,6
81	1,6
84	46,6
85	126,0

15

La mayoría de los compuestos de la presente invención representaron aproximadamente de diez a cien veces la actividad inhibitora reducida en este ensayo de proliferación cuando se usó el factor de desarrollo endotelial vascular (isoforma VEGF-A₁₆₅) como factor de crecimiento mediador (en lugar de FGF-2), indicando una selectividad significativa de estos compuestos para las FGFR versus las VEGFR quinasas.

B-6. Modelos de tumor humano xenoinjerto y sinérgicos.

Se han conducido diferentes modelos de tumor a fin de perfilar los compuestos de la presente invención in vivo. Las células tumorales humanas, de rata o de ratón se cultivaron in vivo y se implantaron en ratones inmunodeficientes o inmunocompetentes, o ratas inmunodeficientes. El tratamiento se inició después del establecimiento del tumor, y los animales que portan el tumor se trataron con sustancias a través de diferentes vías (por ej., por vía intravenosa, intraperitoneal o subcutánea). Las sustancias se ensayaron como monoterapia o terapia de combinación con otras sustancias farmacológicas. Se condujo el tratamiento de los animales que portan el tumor hasta que los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 120 mm². Los tumores se midieron en dos dimensiones usando un calibre, y el volumen del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula (longitud x ancho²)/2. La eficacia de la sustancia se evaluó al final del experimento usando la relación T/C [T = peso final del tumor en el grupo tratado; C = peso final del tumor en el grupo control]. La significancia estadística de la eficacia entre el control y los grupos tratados se determinó usando el ensayo de varianza ANOVA. Todos los estudios de animales se condujeron de acuerdo con las guías regulatorias alemanas.

Si bien la invención ha sido divulgada con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en la técnica pueden realizar otras realizaciones y variantes de la invención sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Se interpreta que las reivindicaciones incluyen todas estas realizaciones y las variantes equivalentes.

C. Ejemplos que se refieren a las composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente forma:

Solución i.v. estéril:

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

Polvo liofilizado para administración i.v.:

Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la invención como polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril, inyectable o 5% de dextrosa a una concentración de 10 a 20 mg/ml, la cual además se diluye con solución salina o 5% de dextrosa hasta 0,2 hasta 0,4 mg/ml, y se administra o bien como bolo i.v. o por infusión i.v. durante 15 a 60 minutos.

Suspensión intramuscular:

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

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

Cápsulas duras:

Un gran número de cápsulas unitarias se preparan mediante el llenado de cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándares, conteniendo cada una 100 mg del compuesto en polvo, deseado de la invención, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda:

Una mezcla del compuesto deseado de la invención 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 positiva en gelatina molida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El compuesto deseado de la invención se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible en agua.

Comprimidos:

Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación es 100 mg del compuesto deseado de la invención, 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. Los recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados se pueden aplicar para incrementar el sabor agradable, mejorar la elegancia y la estabilidad, o retardar la absorción.

Solución o suspensión para aplicación tópica al ojo (gotas oculares):

Se puede preparar una formulación estéril con 100 mg del compuesto deseado de la invención en forma de polvo

ES 2 591 203 T3

lío filizado reconstituido en 5 ml de solución salina estéril. Como conservantes, se pueden usar cloruro de benzalconio, timerosal, nitrato fenilmercurio, o similares, en un intervalo de aproximadamente 0,001% a 1% en peso.

5

10

15

20

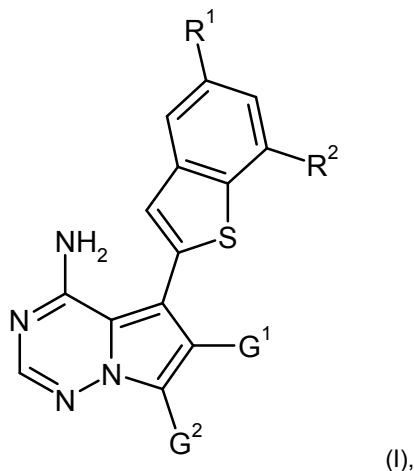
25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,
 R^2 es hidrógeno o metoxi,
 a condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea diferente de hidrógeno,
 G^1 representa cloro, alquilo (C_1-C_4), alcóxicarbonilo (C_1-C_4), aza-heteroarilo de 5 miembros o el grupo $-CH_2-OR^3$, $-CH_2-NR^4R^5$ o $-C(=O)-NR^4R^6$, en donde
- 10 R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo,
 (i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo (C_1-C_4), amino, aminocarbonilo, mono- (C_1-C_4) -alquil-aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4)-, cicloalquilo (C_3-C_6) o hasta tres átomos de flúor,
 y
- 15 (ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y amino,
 y
- 20 (iii) dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),
 R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 R^5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde
- 25 (i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo, mono- (C_1-C_4) -alquil-aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),
 y
- (ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y amino,
 y
- 30 (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y amino,

- R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde
- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo (C₁-C₄), amino, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
- 5 y
- (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y amino,
- y
- (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y amino,
- 10 o
- R⁴ y R⁵, o R⁴ y R⁶, respectivamente, están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 7 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R⁷) y O, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en donde
- 15 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), formilo o alquilcarbonilo (C₁-C₄),
- y
- G² representa cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄) o el grupo -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹² o -CH₂-OR¹⁵, en donde
- 20 R^{8A} y R^{8B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo y ciclobutilo,
- R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- 25 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde
- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo o di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
- y
- 30 (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y amino,
- y
- (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y amino,
- 35 R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde
- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, o di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄),
- 40 y
- (ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y amino,
- y
- (iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y
- 45

amino,

o

5 R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} , respectivamente, están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 7 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de $N(R^{13})$, O, S y $S(O)_2$, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en donde

R^{13} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6), formilo o alquilcarbonilo (C_1-C_4),

y

10 R^{15} es alquilo (C_1-C_4),

a condición de que G^1 no sea cloro cuando G^2 es cloro o ciano,

o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo aceptables para uso farmacéutico.

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

R^1 es cloro, metilo o metoxi,

15 R^2 es hidrógeno o metoxi,

G^1 representa cloro, alquilo (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4) o azaheteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, o representa el grupo $-CH_2-OR^3$ o $-CH_2-NR^4R^5$, en donde

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

20 en donde dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), amino, aminocarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o hasta tres átomos de flúor,

R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde

25 (i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxicarbonilo, o cicloalquilo (C_3-C_6),

y

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

o

30 R^4 y R^5 están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de $N(R^7)$ y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo, y en donde

R^7 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

35 y

G^2 representa cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), o el grupo $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ o $-CH_2-OR^{15}$, en donde

R^{8A} y R^{8B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciclopropilo,

R^9 es hidrógeno o metilo,

40 R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde

(i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo,

y

- (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,
 R¹¹ es hidrógeno o metilo,
 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en donde
 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 5 y
 (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,
 o
 R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹², respectivamente, están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,
 10 forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R¹³), O, S y S(O)₂, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en donde
 R¹³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, formilo o alquilcarbonilo (C₁-C₄),
 y
 15 R¹⁵ es metilo o etilo,
 a condición de que G¹ no sea cloro cuando G² es cloro o ciano,
 o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.
3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que
 R¹ es metilo,
 20 R² es metoxi,
 G¹ representa metilo, oxazol-5-ilo o el grupo -CH₂-OR³ o -CH₂-NR⁴R⁵, en donde
 R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amino, aminocarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo o hasta tres átomos de flúor.
 25 R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo,
 R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,
 en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxicarbonilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
 o
 30 R⁴ y R⁵ están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de NH y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo,
 y
 G² representa metilo o el grupo -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰ o -C(=O)-NR¹¹R¹², en donde
 R^{8A} y R^{8B} son independientemente hidrógeno o metilo,
 35 R⁹ es hidrógeno,
 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,
 en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo,
 R¹¹ es hidrógeno o metilo,
 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,
 40 en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

o

5 R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} , respectivamente, están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R^{13}), O y S(O)₂, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo, oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo, y en donde

R^{13} es hidrógeno, formilo o acetilo,

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

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

10 R^1 es metilo,

R^2 es metoxi,

G^1 representa el grupo $-CH_2-OR^3$, en donde

R^3 es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o aminocarbonilo,

y

15 G^2 representa el grupo $-CH_2-NR^9R^{10}$ o $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, en donde

R^9 es hidrógeno,

R^{10} es 2-oxopirrolidin-3-ilo,

o

20 R^9 y R^{10} están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo o 4-acetilpiperazin-1-ilo.

R^{11} es hidrógeno,

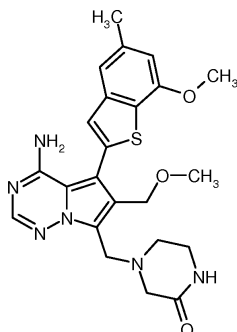
R^{12} es 2-oxopirrolidin-3-ilo,

o

25 R^{11} y R^{12} están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 3-hidroxiazetidín-1-ilo, 4-hidroxipiperidín-1-ilo o 3-oxopiperazin-1-ilo,

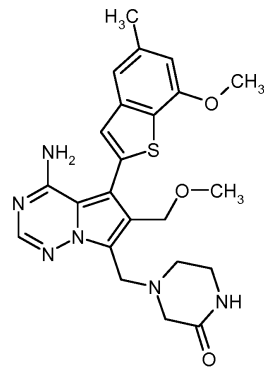
o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto 4-[[4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-2-ona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4,



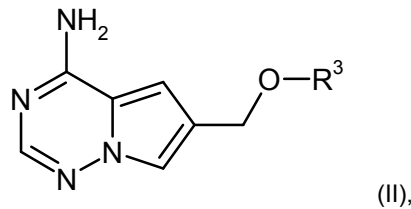
30 o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo aceptables para uso farmacéutico.

6. El compuesto 4-[[4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-i)pirrolo[2,1f][1,2,4]triazin-7-il]metil]piperazin-2-ona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5

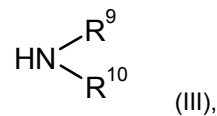


7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque**

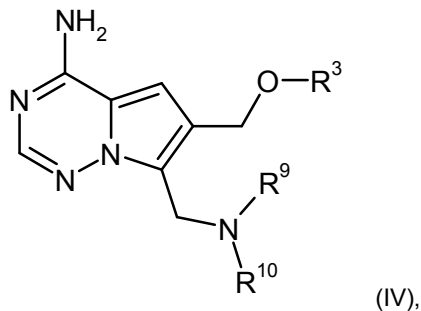
[A] una 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II)



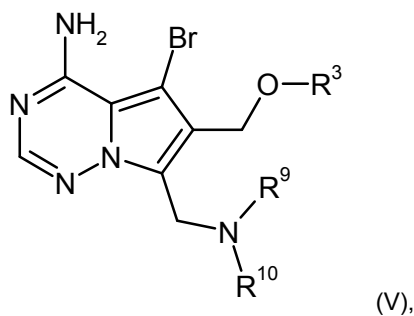
en la que R^3 tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4, se hace reaccionar primero con formaldehído y una amina de fórmula (III)



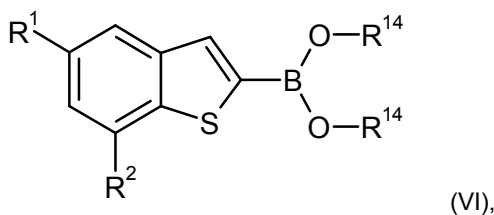
10 en la que R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^3 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, posteriormente se brominan para dar un compuesto de fórmula (V)



en la que R³, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,
y posteriormente se acopla con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)

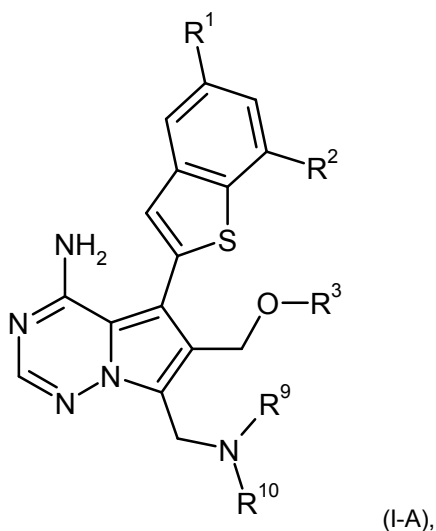


en la que R¹ y R² tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

5 y

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos residuos R¹⁴ están enlazados juntos para formar un puente -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂- o -C(=O)-CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(=O)-,

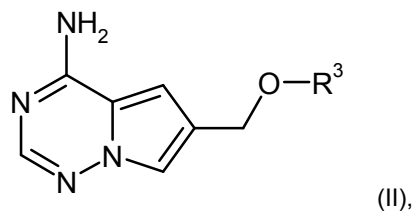
en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-A)



10 en la que R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

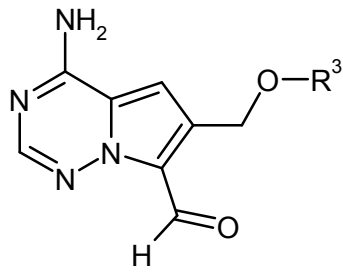
o

[B] una 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II)



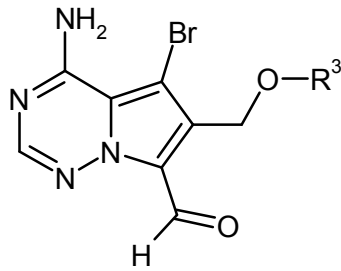
en la que R³ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

15 se formula primero con N,N-dimetilformamida en presencia de cloruro de fosforilo para dar un aldehído de fórmula (VII)



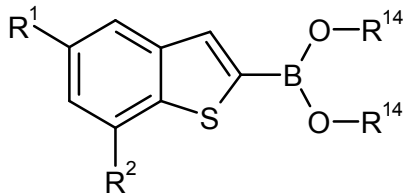
(VII),

en la que R^3 tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,
posteriormente se bromina para dar un compuesto de fórmula (VIII)



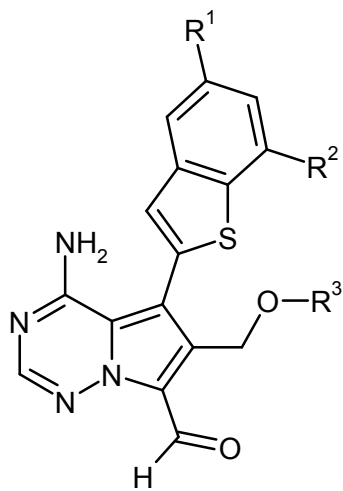
(VIII),

5 en la que R^3 tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,
y posteriormente se acopla con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)



(VI),

en la que R^1 , R^2 y R^{14} tienen los significados que se indicaron anteriormente,
en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (IX)

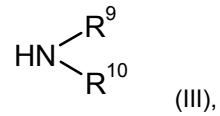


(IX),

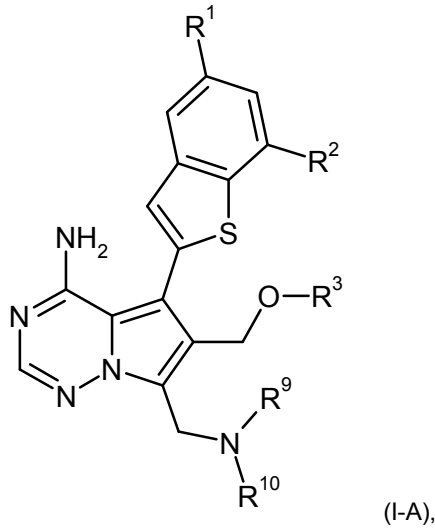
10

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,
el cual posteriormente o bien

[B-1] se hace reaccionar con una amina de fórmula (III)

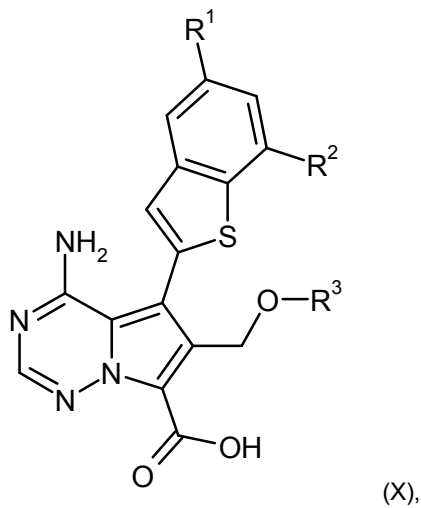


en la que R^9 y R^{10} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-A)

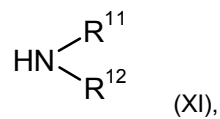


5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, o

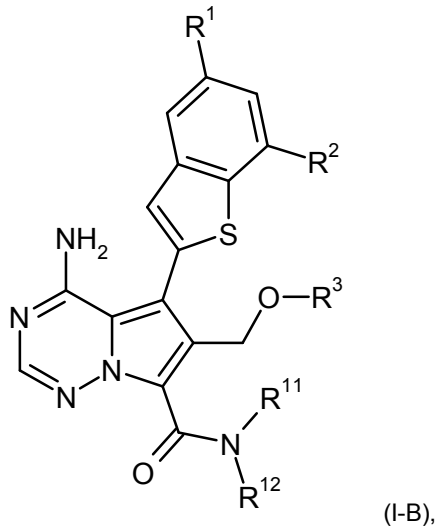
[B-2] se oxida para dar un ácido carboxílico de fórmula (X)



10 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, y finalmente se acopla con una amina de fórmula (XI)



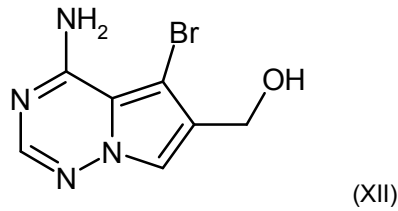
en la que R^{11} y R^{12} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un agente de condensación para dar el compuesto diana de fórmula (I-B)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} y R^{12} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

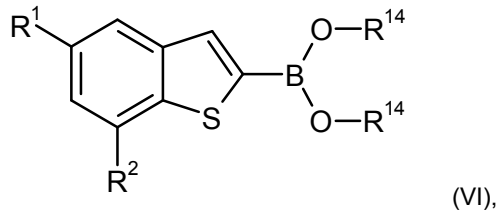
o

[C] una 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (XII)



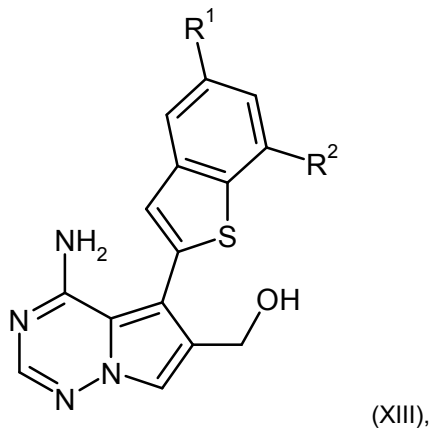
5

se acopla primero con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)



en la que R^1 , R^2 y R^{14} tienen los significados que se indicaron anteriormente,

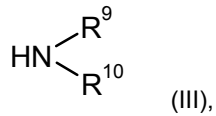
en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (XIII)



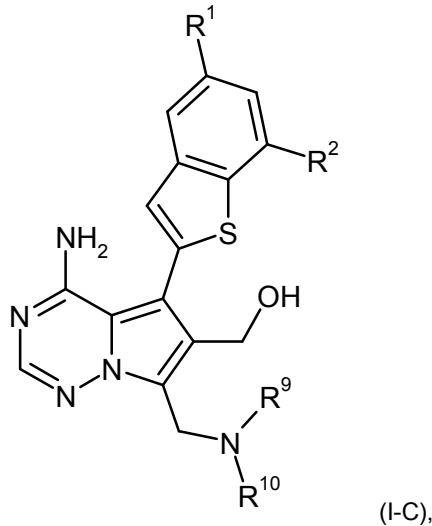
10

en la que R^1 y R^2 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

y posteriormente se hace reaccionar con formaldehído y una amina de fórmula (III)



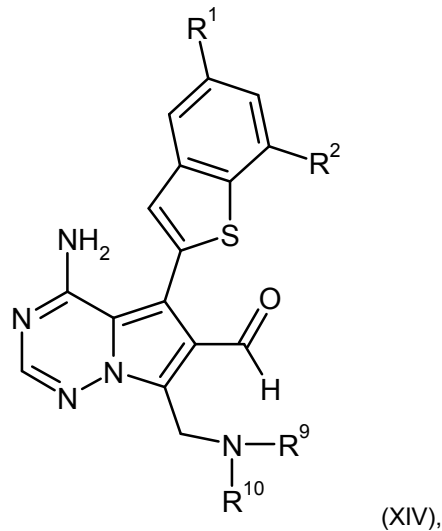
en la que R^9 y R^{10} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido para dar el compuesto de fórmula (I-C)



5

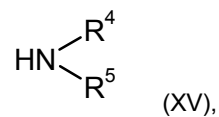
en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, el cual posteriormente o bien

[C-1] se oxida para dar un aldehído de fórmula (XIV)



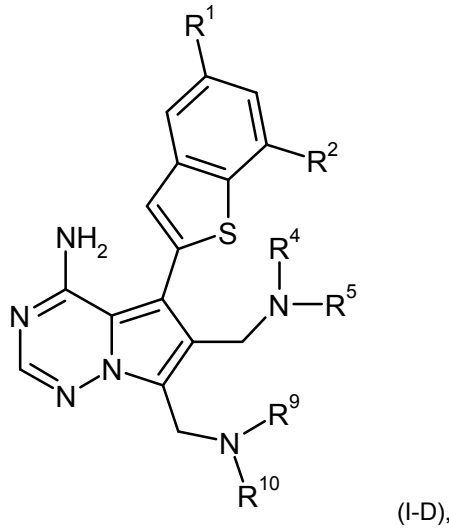
10

en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, y se trata con una amina de fórmula (XV)



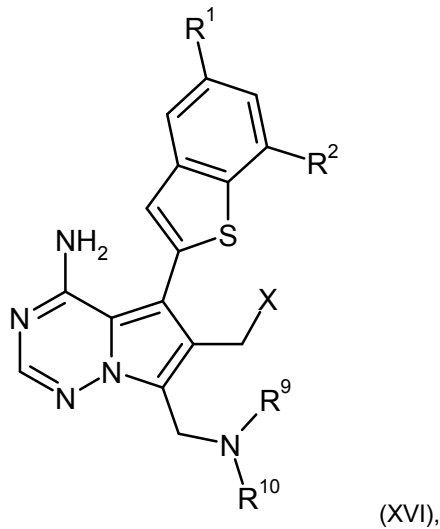
en la que R^4 y R^5 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-D)



en la que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,
o

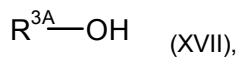
5 [C-2] se convierte en el correspondiente derivado 6-(halometilo) de fórmula (XVI)



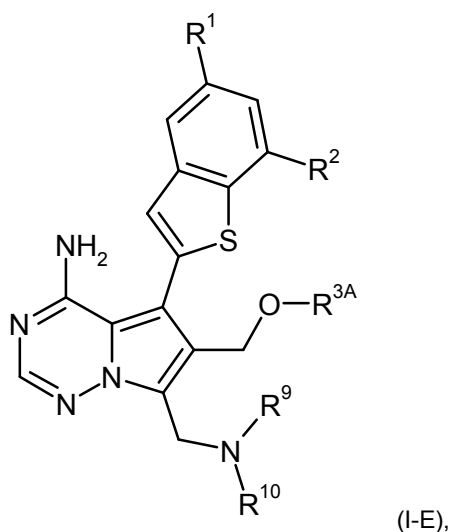
en la que R¹, R², R⁹ y R¹⁰ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,
y

X es cloro, bromo o yodo,

10 y se trata con un alcohol de fórmula (XVII)



en la que R^{3A} tiene el significado de R³ como se indica en las reivindicaciones 1 a 4, salvo hidrógeno,
en presencia de una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-E)



en la que R^1 , R^2 , R^{3A} , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indicaron anteriormente,

- seguido opcionalmente, donde sea apropiado, de (i) separar los compuestos de fórmula (I) obtenidos de este modo en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, y/o (ii) convertir los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante el tratamiento con los correspondientes solventes y/o ácidos o bases.
- 5
8. El compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10
9. El compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer y enfermedades tumorales.
10. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer y enfermedades tumorales.
11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
13. La composición farmacéutica según se define en la reivindicación 12 para el tratamiento y/o la prevención de cáncer y enfermedades tumorales.