

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 027**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2012 PCT/EP2012/062366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13004551**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2012 E 12730515 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2726482**

54 Título: **Pirrolotriazinas sustituidas con hidroximetilarilo como inhibidores de ALK1**

30 Prioridad:

**01.07.2011 US 201161503840 P**  
**27.03.2012 EP 12161547**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.01.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLAR, JÜRGEN;**  
**VOEHRINGER, VERENA;**  
**TELSER, JOACHIM;**  
**LOBELL, MARIO;**  
**SÜSSMEIER, FRANK;**  
**LI, VOLKHART MIN-JIAN;**  
**BÖTTGER, MICHAEL;**  
**GOLZ, STEFAN;**  
**LANG, DIETER;**  
**SCHLEMMER, KARL-HEINZ;**  
**SCHLANGE, THOMAS;**  
**SCHALL, ANDREAS y**  
**FU, WENLANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 598 027 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

Pirrolotriazinas sustituidas con hidroximetilarilo como inhibidores de ALK1

Esta invención se refiere a pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminas sustituidas con 5-[(hidroximetil)arilo] novedosas, a procedimientos para la preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos o composiciones para tratar trastornos relacionados con la angiogénesis, en particular trastornos oculares relacionados con la angiogénesis.

El término angiogénesis, también denominada neovascularización, significa el procedimiento de formación de nuevos vasos sanguíneos. Este está involucrado en el desarrollo normal así como en numerosos estados patológicos que incluyen, por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, cicatrización de heridas después de una lesión en un tejido, aterosclerosis, psoriasis, y enfermedades de los ojos.

Varios trastornos oculares que son responsables de la mayoría de las morbididades visuales y cegueras en los países desarrollados se caracterizan por, están son causados por y/o dan lugar a neovascularización coroidea, retiniana o del iris o edema retiniano [Campochiaro (2004), Exp. Opin. Biol. Ther. 4: 1395-1402].

Por ejemplo, la retinopatía asociada con diabetes es una causa que lleva a la ceguera en la diabetes de tipo 1, y también es común en la diabetes de tipo 2. Otro trastorno ocular que involucra la neovascularización es la degeneración macular relacionada con la edad (DME). La DME es la causa más común de pérdida de la visión en Occidente en sujetos de 50 años o más, y su prevalencia aumenta con la edad. La DME se clasifica como húmeda (neovascular) o seca (no neovascular). La forma húmeda de la enfermedad es responsable de la pérdida de la visión más severa.

Varias otras retinopatías menos comunes, pero sin embargo debilitantes, incluyen membrana neovascular coroidea (MNVC), edema macular cistoideo (EMC, también denominado edema macular o hinchazón macular), membrana epi-retiniana (MER, carnosidad macular) y agujero macular. En la MNVC, los vasos sanguíneos anormales que surgen del corioide crecen a través de las capas retinianas. Los nuevos vasos frágiles se rompen fácilmente, lo que causa que se junten sangre y fluido dentro de las capas de la retina. En el EMC, que puede producirse como un resultado de una enfermedad, lesión o cirugía, se reúne fluido dentro de las capas de la mácula, lo que causa una visión central borrosa, distorsionada. La MER (carnosidad macular) es una membrana similar a un celofán que se forma sobre la mácula, que afecta la visión central tornándola borrosa y distorsionada.

También se refieren a trastornos como cambios hipertróficos y atróficos del epitelio del pigmento retiniano (EPR), desprendimiento de retina, oclusión de la vena coroidea, oclusión de la vena retiniana, angiogénesis en la córnea seguido de, por ejemplo, queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis en la córnea debido a hipoxia (por ej., como un resultado del uso extensivo de lentes de contacto), pterigión conjuntiva, edema subretiniano y edema intrarretiniano.

Se ha descubierto que el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) es un modulador importante de la angiogénesis y se ha implicado en la patología de un número de afecciones que incluyen DME y retinopatía diabética. Además, se ha demostrado para DME que la inyección intravítrea de un inhibidor anti-FCEV como pegaptanib, ranibizumab o aflibercept reduce la angiogénesis coroidea y fuga vascular [Gragoudas (2004), N. Engl. J. Med. 351: 2805-2816; Rosenfeld (2006), N. Engl. J. Med. 355: 1419-1431; Dixon (2009), Expert Opin. Investig. Drugs 18: 1573-1580].

El cuidado estándar actual para DME es lucentis (ranibizumab), una terapia anti-FCEV. Sin embargo, únicamente 1/3 de todos los pacientes con DME tratados con lucentis muestran una mejora en la visión [Rosenfeld (2006), N. Engl. J. Med. 355: 1419-1431]. Por lo tanto, nuevas opciones terapéuticas anti-angiogénicas con un modo de acción independiente de FCEV tienen el potencial de mejorar el cuidado estándar actual en enfermedades oculares como retinopatía diabética y DME.

El ALK1 (receptor de activina tipo quinasa-1) es un receptor de la Ser/Thr quinasa de la familia de receptores de TGFβ preferencialmente expresado en las células endoteliales e involucrado en la angiogénesis. Los miembros de esta familia median su actividad biológica por la unión de ligandos a un complejo del receptor heterotetramérico de receptores de serina/treonina quinasa de tipo I y tipo II TβRI y TβRII y receptores de tipo III accesorios. TGFβ, así como los ligandos de alta afinidad BMP9 y BMP10 pueden activar el ALK1 en complejos receptores con BMPRII o ActRII y endoglina del receptor de tipo III [Scharpfenecker (2007), J. Cell Sci. 120: 964-972]. La unión de BMP9 al ALK1 en células endoteliales microvasculares activa la vía Smad1/5/8 [David (2007), Blood 109 (5): 1953-1961]. Se ha postulado que BMP9 inhibe la migración y el crecimiento de las células endoteliales. Sin embargo, la mayoría de los estudios encuentran que la activación del receptor ALK1 promueve la migración, proliferación y la formación de tubo de células endoteliales [Goumans (2002), EMBO Journal 21 (7): 1743-1753; Wu (2006), Microvasc. Res. 71: 12-19].

BMP9 y BMP10 activan los complejos del receptor ALK1. En las células endoteliales, TGFβ también puede activar el ALK1 mientras que en la mayoría de los tipos de células, TGFβ se señaliza a través de ALK5. La activación de ALK5 conduce a la fosforilación de Smad2/3 mientras que la activación de ALK1 da lugar a la fosforilación de Smad1/5.

Cada vía de señalización de Smad finalmente da lugar a la regulación de grupos específicos de genes diana: la señalización de Smad2/3 induce la expresión de PAI-1 y la represión de Id-1, mientras que la señalización de Smad1/5 induce la expresión de Smad6, Smad7 e Id-1 y reduce la expresión de PAI-1 [Deng (2006), J. Cell Biol. 134: 1563-1571; Ota (2002), J. Cell Physiol. 193: 299-318].

5 La endoglina del receptor de tipo III cumple un rol en el ajuste fino de las vías de ALK1 y ALK5, en especial en las células endoteliales, por la regulación de las interacciones del ligando-receptor [ten Dijke (2008), Angiogenesis 11: 79-89]. La endoglina facilita la interacción TGFβ/ALK1 pero reduce la interacción TGFβ/ALK5 [David (2007), Blood 109: 1953-1961].

10 Las mutaciones en la endoglina y en el ALK1 están ligadas al trastorno dominante autosómico denominado telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT1 y HHT2, respectivamente) con características de perturbaciones angiogénicas como malformaciones venoso-arteriales y telangiectasias [Fernandez-Lopez (2006), Clin. Med. & Res. 4: 66-78]. Los ratones RIP1-Tag2 con solo una copia funcional del gen ALK1 (ALK1+/-) muestran una progresión retardada del tumor y una densidad menor de los microvasos en comparación con los ratones ALK1wt. Se realizaron observaciones similares con el constructo RAP-041 del receptor ALK1-Fc soluble, que inhibió la angiogénesis tumoral in vivo y limitó el crecimiento tumoral [Cunha (2010), J. Exp. Med. 207: 85-100].

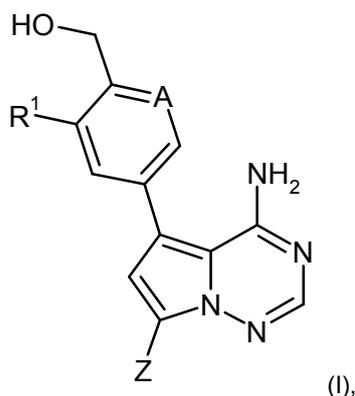
El descubrimiento de los inhibidores potentes y selectivos de ALK1 es, por lo tanto, altamente deseable para elucidar adicionalmente el rol del ALK1 en la fisiología y patología de los vasos sanguíneos, y para derivar opciones terapéuticas potenciales para enfermedades asociadas con la angiogénesis y la remodelación vascular.

20 En el documento WO 2007/147647-A1, ciertos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos con 3-arilo se describieron como los primeros inhibidores de la ALK1 quinasa de moléculas pequeñas publicados hasta ese momento. Se dijo que estos compuestos eran útiles para el tratamiento de enfermedades del crecimiento vascular desregulado, en particular de tumores sólidos y sus metástasis y, también, de enfermedades de los ojos dependientes de la angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad.

25 Varios derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con perfiles de inhibición distintivos frente a un intervalo de proteína quinasa se han desvelado, entre otras cosas, en los documentos WO 00/71129-A1, WO 2005/121147-A1, WO 2007/056170-A2, WO 2007/061882-A2, WO 2007/064883-A2, WO 2007/064931-A2, WO 2007/079164-A2, WO 2008/089105-A2, WO 2009/136966-A1 y WO 2010/126960-A1. Generalmente, se afirmó que estos compuestos eran útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos y/o relacionados con la angiogénesis, tales como cáncer. Sin embargo, ninguna de estas publicaciones se refiere a ALK1 como una quinasa diana potencial.

30 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina que tienen un sustituyente de hidroximetilarilo en la posición 5 exhiben una inhibición potente y selectiva de la ALK1 quinasa que torna a estos compuestos particularmente útiles para el tratamiento de trastornos oculares relacionados con la angiogénesis.

35 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a pirrolo-[2,1 f][1,2,4]triazin-4-aminas sustituidas con 5-[(hidroximetil)arilo] de la fórmula general (I)



en la que

A es N o C-R<sup>2</sup>, en la que

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

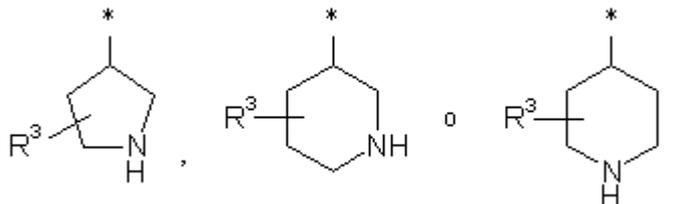
40 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cada uno de los cuales puede sustituirse con hidroxilo,

o

Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

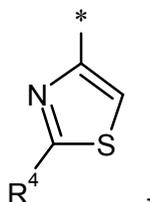
y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o hidroxilo,

con la condición de que cuando R<sup>3</sup> sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



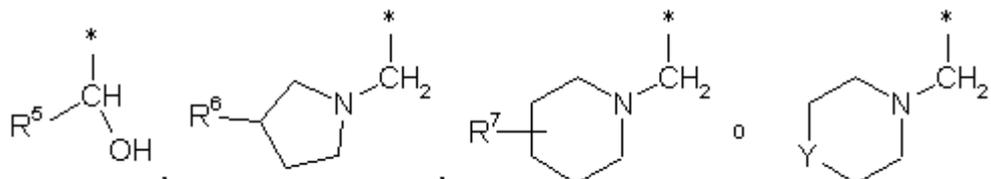
en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

R<sup>5</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), oxetanilo, tetrahydrofuranilo o tetrahidropirranilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o hidroxilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o hidroxilo,

con la condición de que cuando R<sup>7</sup> sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

y

Y es O, NH o NCH<sub>3</sub>.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos incluidos en la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación como realizaciones representativas y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en los que los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 Sales, para los propósitos 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). También se incluyen las sales que no son en sí mismas adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden utilizarse, por ejemplo, por el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

5 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con 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 naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propionico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Solvatos en el contexto de la invención se designan como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido por coordinación estequiométrica con moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los que la coordinación se lleva a cabo con agua. Los hidratos son solvatos preferidos en el contexto de la presente invención.

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

15 También se apreciará que cuando dos o más centros asimétricos están presentes en los compuestos de la invención, también serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los diastereómeros puros y enantiómeros puros representan realizaciones preferidas. Se pretende que los estereoisómeros puros, diastereómeros puros, enantiómeros puros y mezclas de los mismos, estén dentro del ámbito de la invención.

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

20 Todos los estereoisómeros e isómeros geométricos, si están separados, son puros, parcialmente puros, o están en mezcla racémica, de los compuestos de esta invención están abarcados dentro del ámbito de esta invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas pueden lograrse por técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas pueden separarse en isómeros individuales por procedimientos cromatográficos o cristalización, y los racematos pueden separarse en los enantiómeros respectivos ya sea por procedimientos cromatográficos sobre fases quirales o por resolución.

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

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones aplican para los sustituyentes y residuos utilizados a lo largo de toda esta memoria descriptiva y reivindicaciones:

30 Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.

Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) representa un radical hidrocarburo saturado, monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

35 A lo largo de este documento, con propósitos de simplicidad, se da preferencia al uso de términos singulares sobre términos plurales, pero, en general, con la intención de incluir los términos plurales a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, con la expresión "Un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I)" se pretende incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad así como la administración de más de un compuesto de la fórmula (I).

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

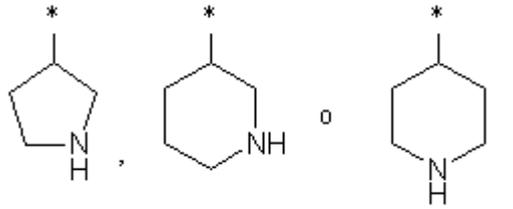
A es C-R<sup>2</sup>, en la que  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor,  
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o metoxi,

45 y

Z representa *n*-propilo, *n*-butilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede sustituirse con hidroxilo,

o

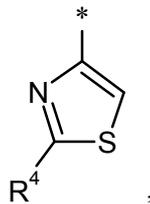
Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



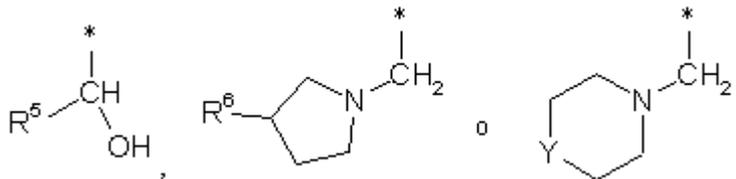
5

en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y  
R<sup>4</sup> representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

10 Z representa un grupo de la fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

R<sup>5</sup> representa ciclopropilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R<sup>6</sup> representa hidroxilo, y

Y es O.

15

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

A es C-R<sup>2</sup>, en la que

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor,

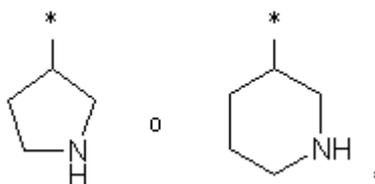
20 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa 4-hidroxibutilo o 4-hidroxiciclohexilo,

o

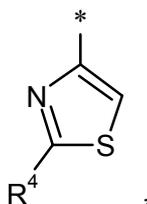
Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



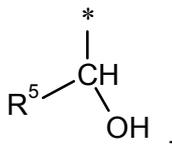
5

en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y  
R<sup>4</sup> representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

10 Z representa un grupo de la fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y  
R<sup>5</sup> representa ciclopropilo.

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

A es C-R<sup>2</sup>, en la que  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor.

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

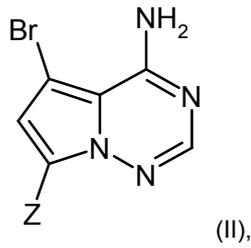
20 A es C-R<sup>2</sup>, en la que  
R<sup>2</sup> representa flúor,

y

R<sup>1</sup> representa flúor.

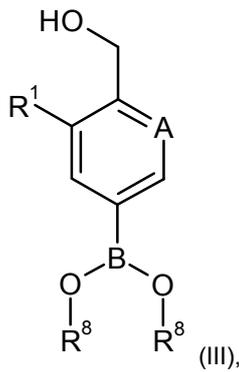
25 Las definiciones de residuos indicadas en forma específica en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de residuos también se reemplazan de acuerdo con lo deseado por las definiciones de residuos de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los residuos. En particular, se prefieren combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general (I), caracterizado porque una bromopirrolotriazina de la fórmula (II)



en la que Z tiene el significado descrito anteriormente,  
ya sea

[A] acoplada con un éster o ácido arilborónico de la fórmula (III)

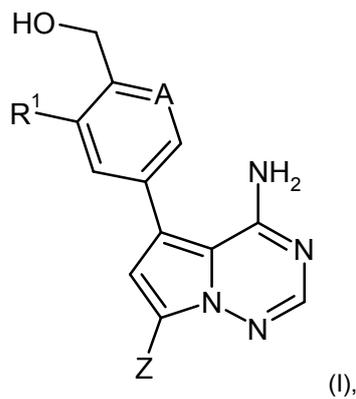


5

en la que A y R<sup>1</sup> tienen los significados descritos anteriormente,  
y

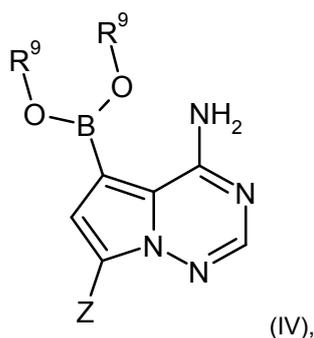
R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos residuos R<sup>8</sup> están ligados juntos para formar un puente -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

10 en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para producir el compuesto diana de la fórmula  
(I)



en la que A, Z y R<sup>1</sup> tienen los significados descritos anteriormente,  
o

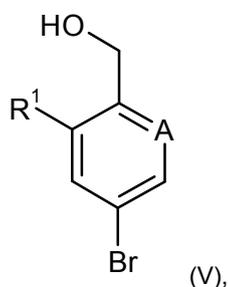
15 [B] convertida en primer lugar en el derivado de éster o ácido borónico correspondiente de la fórmula (IV)



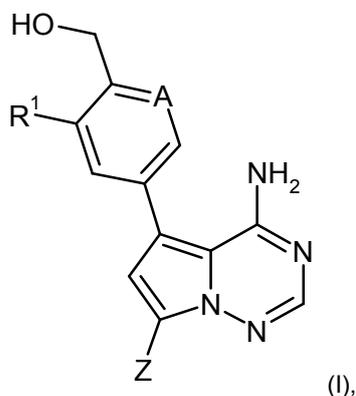
en la que Z tiene el significado descrito anteriormente,  
y

5  $R^9$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), o ambos residuos  $R^9$  están ligados juntos para formar un puente -  
( $CH_2$ ) $_2$ -,  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ -,  $-(CH_2)_3$ - o  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$ -,

que después se acopla con un bromuro de arilo de la fórmula (V)



10 en la que A y  $R^1$  tienen los significados descritos anteriormente,  
en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para dar también el compuesto diana de la  
fórmula (I)



15 en la que A, Z y  $R^1$  tienen los significados descritos anteriormente, seguido opcionalmente, cuando sea  
apropiado, por (i) la separación de los compuestos de la fórmula (I) en sus respectivos enantiómeros y/o  
diastereómeros, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) la conversión de los  
compuestos de la fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por  
el tratamiento con los disolventes y/o ácidos correspondientes.

20 Como se indica anteriormente, pueden sintetizarse compuestos de la fórmula (I) por una reacción de acoplamiento  
("acoplamiento de Suzuki") entre la bromopirrolotriazina (II) y un boronato de arilo o ácido borónico (III). Este  
acoplamiento generalmente se lleva a cabo a una temperatura elevada usando un catalizador de paladio, una base y  
un disolvente inerte. Una perspectiva general de los catalizadores y condiciones de reacción puede hallarse en la  
bibliografía [véase, por ejemplo, S. Kotha *et al.*, *Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695; T. E. Barder *et al.*, *J. Am. Chem.*  
Soc. 2005, 127, 4685-4696]. El catalizador preferido en esta reacción es *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). La base  
preferida es carbonato de sodio empleado como una solución acuosa. La reacción se lleva a cabo en disolventes  
25 orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, tales como 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida  
(DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), o en agua o en mezclas de estos disolventes. Preferentemente, la reacción se  
lleva a cabo en una mezcla de 1,4-dioxano y agua o acetonitrilo y agua. La reacción generalmente se lleva a cabo a

temperaturas entre +100 °C y +250 °C, preferentemente a +120 °C y +150 °C. El calentamiento preferentemente se efectúa mediante un dispositivo de microondas de modo único. Las reacciones normalmente se ejecutan en una atmósfera de gas inerte, preferentemente en argón.

5 Una reactividad inversa de los pares de reacción para el acoplamiento de Suzuki puede algunas veces menudo ser favorable. Para este propósito, la bromopirrolotriazina (II) en primer lugar se convierte al boronato correspondiente (IV) y después se acopla en forma cruzada con un bromuro de arilo (V) de acuerdo con uno de los procedimientos descritos anteriormente. La conversión de (II) a (IV) se logra por una reacción de borilación mediada con metal. El procedimiento preferido es la "borilación de Miyaura" catalizada con paladio [véase, por ejemplo, J. Takagi *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8001-8006; T. Ishiyama *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510; A. L. S. Thompson *et al.*, Synthesis 2005, 547-550]. Los procedimientos, reactivos y disolventes para la reacción de acoplamiento cruzado (IV) + (V) → (I) se escogen entre los mencionados en la sección previa.

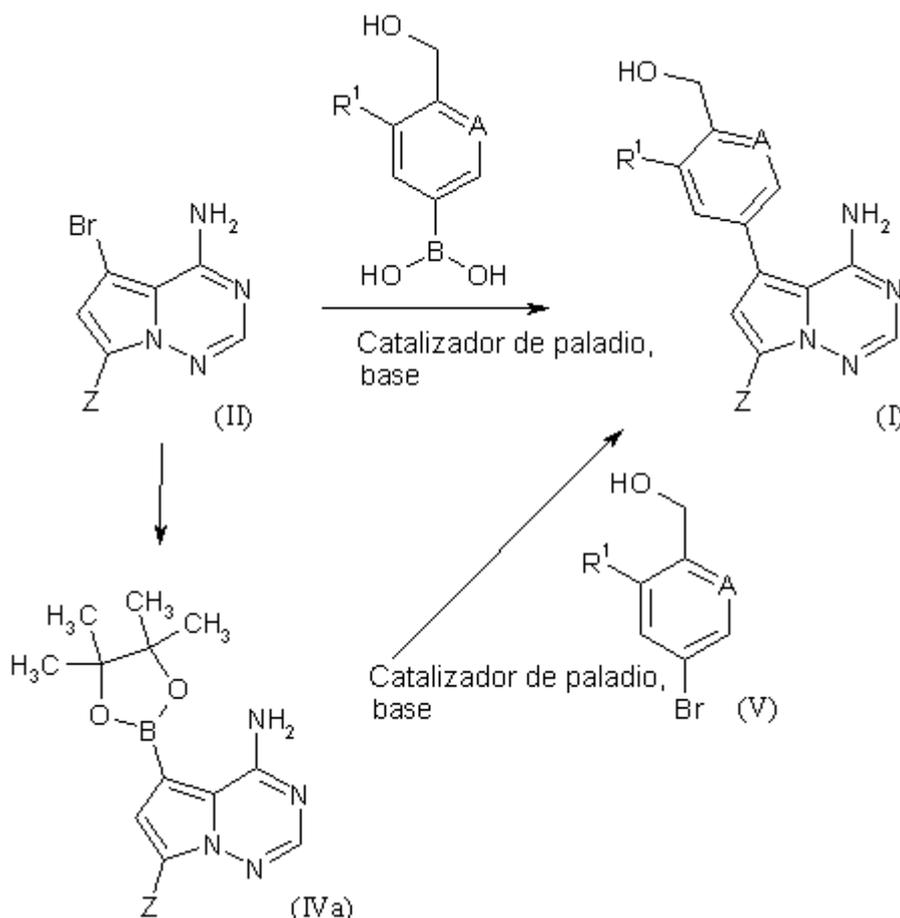
10 Los ácidos arilborónicos (III) [ $R^8 = H$ ] y boronatos de arilo (III) [ $R^8 =$  alquilo, o ambos  $R^8$  están ligados juntos para formar un éster borónico cíclico, por ej., un éster de pinacolato] se encuentran disponibles en el mercado, o pueden prepararse en forma conveniente a partir de los haluros de arilo o triflatos de arilo correspondientes usando una reacción de borilación mediada con metal (por referencias, véase la sección previa). La borilación y el acoplamiento de Suzuki subsiguiente pueden llevarse a cabo en dos etapas separadas que incluyen aislamiento y purificación del intermedio (III). Alternativamente, la borilación y el acoplamiento cruzado pueden llevarse a cabo como un procedimiento único usando (III) directamente sin aislamiento ni purificación.

15 En casos en los que un resto de amina primaria o secundaria forme parte del grupo Z en los compuestos diana de la fórmula (I), puede, a menudo, ser beneficioso en las reacciones de borilación y acoplamiento descritas anteriormente, utilizarse un derivado protegido de esta amina como la pirrolotriazina de inicio (II) en lugar del compuesto de amina libre. Para este propósito, pueden emplearse grupos de protección de amino temporarios convencionales, tales como grupos acilo (por ej., acetilo o trifluoroacetilo) o grupos de protección del tipo carbamato (por ej., un grupo Boc, Cbz o Fmoc). Preferentemente, se utiliza un trifluoroacetilo o un grupo Boc. Similarmente, la función de hidroxilo en los componentes de acoplamiento (III) y (V), respectivamente, puede bloquearse en forma temporal durante el procedimiento, preferentemente como un derivado de éter de sililo tal como un éter de trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo.

20 Después, estos grupos de protección pueden escindirse en forma concomitante durante el tratamiento acuoso de las mezclas de reacción de acoplamiento, o pueden retirarse en una etapa de reacción separada, de manera posterior usando procedimientos estándar conocidos en la técnica. La preparación de los intermedios protegidos descritos anteriormente a partir de las aminas libres o alcoholes de la fórmula (II), (III) y (V) correspondientes, respectivamente, o a partir de otros compuestos precursores (véase la sección a continuación) también se logra fácilmente siguiendo procedimientos generales descritos en la bibliografía [véase, por ejemplo, T. W. Greene and P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999].

35 La preparación de los compuestos de la invención puede ilustrarse por medio del siguiente esquema de síntesis:

Esquema 1



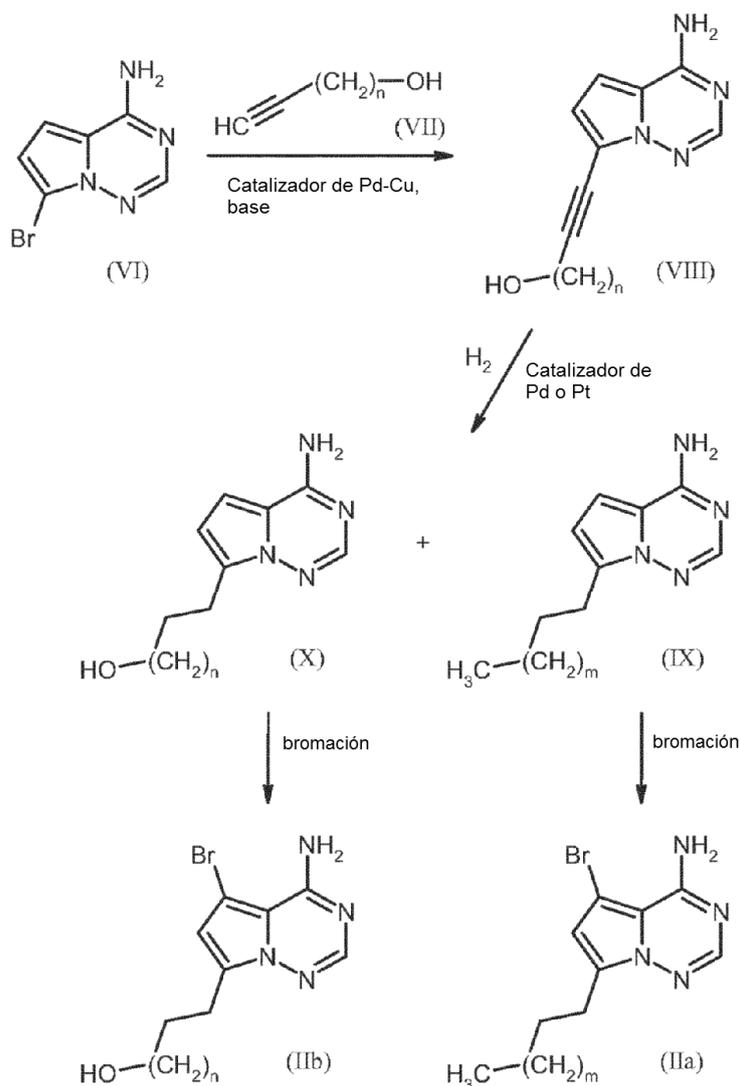
Las metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar las bromopirrolotriazinas de la fórmula (II) pueden estructurarse de acuerdo con el quimiotipo del grupo Z presente en (II). Se dan a continuación ejemplos que ilustran estas diversas rutas (véase los esquemas de síntesis 2-6). Se proporcionan procedimientos más detallados en la Sección Experimental que describen intermedios específicos y compuestos representativos de la invención.

Por ejemplo, pueden obtenerse compuestos de la fórmula (II) que contienen un residuo alquilo o hidroxialquilo como el grupo Z por el empleo de una reacción de acoplamiento entre la bromopirrolotriazina (VI) y un alquino terminal de la fórmula (VII) como la etapa clave (esquema 2). Este tipo de reacción ("reacción de Sonogashira") normalmente se lleva a cabo en presencia de un sistema catalizador de paladio-cobre y una base. Se han descrito en la bibliografía, varios ejemplos de esta reacción [véase, por ejemplo, R. Chinchilla and C. Nájera, Chem. Rev. 2007, 107, 874-922]. En la presente invención, la fuente de cobre preferida es yoduro de cobre (I), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) se utiliza como un catalizador de paladio y la pirrolidina actúa tanto base y como disolvente. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo ventajosamente en irradiación concurrente de microondas.

Después, el alquino resultante (VIII) se somete a una hidrogenación catalítica empleando un catalizador de paladio o platino habitual. Preferentemente, se utiliza óxido de platino (IV) como el catalizador, y la reacción se ejecuta en ácido acético como el disolvente. En algunos casos, se obtiene una mezcla de productos (IX) y (X) por este procedimiento que, en cualquier caso, puede separarse fácilmente a través de procedimientos cromatográficos. Una reacción de bromación posterior, preferentemente usando 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína como la fuente de bromo, en un disolvente inerte tal como THF o DMF produce las pirrolotriazinas (IIa) y (IIb) diana, respectivamente.

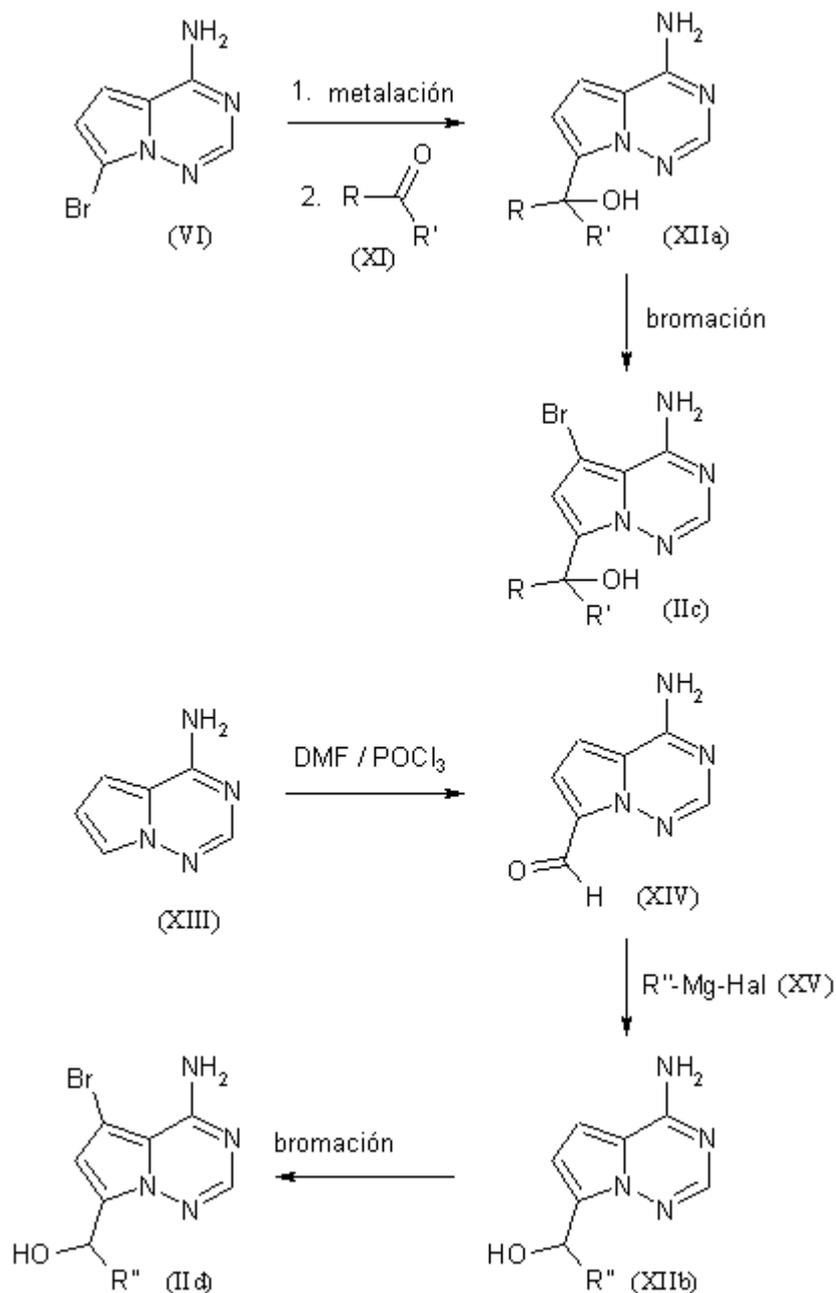
La preparación del compuesto de partida 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (VI) se ha descrito previamente [véase el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio B)].

Esquema 2



- 5 Pueden prepararse precursores de bromopirrolotriazina de tipo (IIc) (esquema 3) por la metalación del compuesto (VI) con un metal, tal como magnesio o litio o por un intercambio de halógeno-metal usando un reactivo de organo-magnesio u organo-litio. El metal preferido es magnesio que se introduce en (VI) por el tratamiento con bromuro de isopropilmagnesio en un disolvente tal como THF o éter de dietilo. Después, las especies organo-metálicas intermedias se hacen reaccionar con una cicloalcanona o heterocicloalcanona (XI) [R, R' están unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo] para dar el alcohol terciario (XIIa).
- 10 Una ruta complementaria que lleva a alcoholes secundarios de la fórmula (XIIb) utiliza una reacción de formilación de Vilsmeier a través de la que aminopirrolotriazina (XIII) se transforma en el aldehído (XIV) (esquema 3). La introducción de cadena lateral se logra por la adición subsiguiente de un reactivo de Grignard adecuado (XV) [R'' = alquilo o cicloalquilo] en un disolvente tal como THF o dietil éter. Finalmente, la bromación de compuestos (XIIa) y (XIIb), preferentemente usando 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en un disolvente inerte tal como THF o DMF proporciona las pirrolotriazinas (IIc) y (IId) diana, respectivamente.
- 15 La preparación del compuesto de inicio pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (XIII) se ha descrito previamente [véase el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio A)].

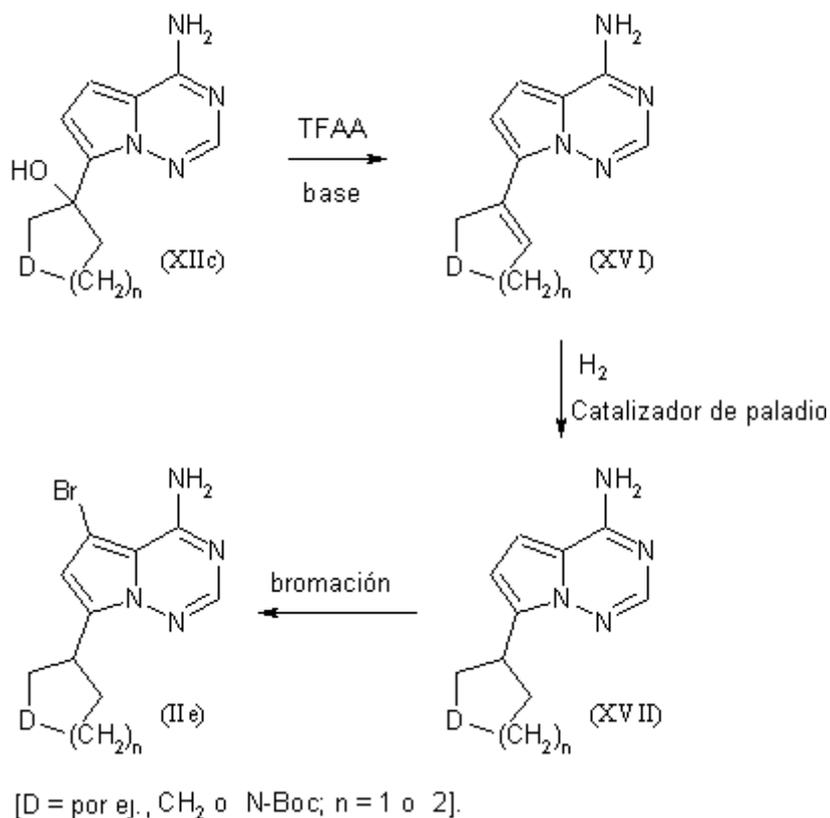
Esquema 3



Pueden prepararse pirrolo-triazinas de la fórmula (II) en la que Z representa un grupo aza-heterociclilo unido a un cicloalquilo o carbono no sustituido por la deshidratación de un alcohol terciario de la fórmula (XIIc) al carbo o heterociclo no saturado de la fórmula (XVI), por el empleo de agentes habituales tales como anhídrido del ácido trifluoroacético, anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, óxido de fósforo (V), ácido sulfúrico u otros ácidos fuertes (esquema 4). La hidrogenación catalítica subsiguiente usando un catalizador convencional tal como paladio sobre carbono da el análogo saturado de la fórmula (XVII). La etapa de hidrogenación preferentemente se lleva a cabo en un disolvente como metanol, etanol o THF que contiene una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético acuoso. Finalmente, la bromación con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, como se describe anteriormente, proporciona la pirrolo-triazina diana (IIe).

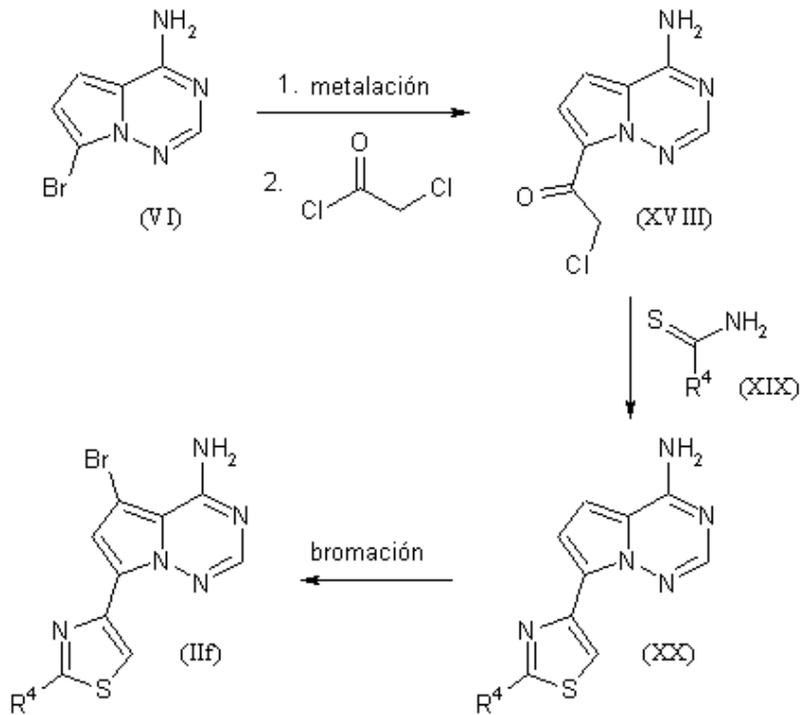
Los precursores de alcohol (XIIc) en sí mismos son fácilmente accesibles por la ruta sintética representada en el esquema 3 [cf. preparación del compuesto (XIIa)].

Esquema 4



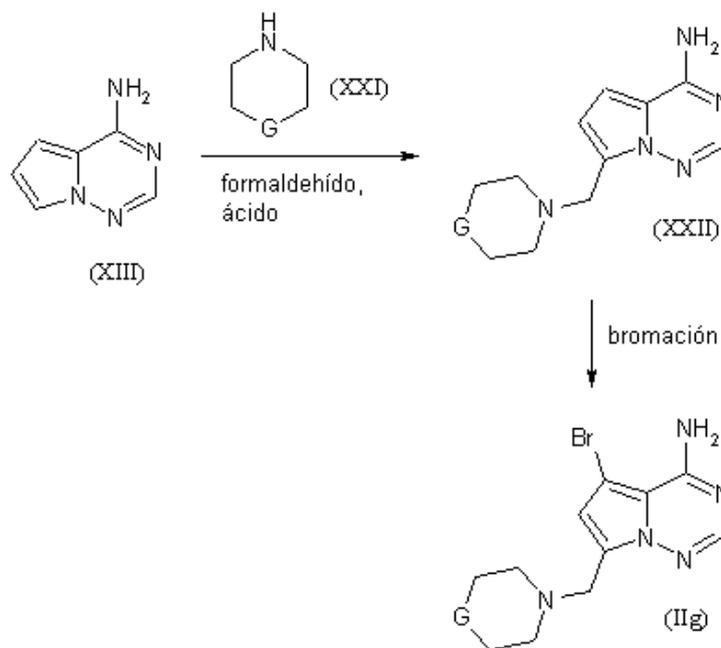
5 Pueden prepararse pirrolo-triazinas de la fórmula (II) en la que Z representa un grupo 1,3-tiazol-4-ilo por la metalación del compuesto (VI), como se describe anteriormente, seguido por reacción con cloruro de cloroacetilo para dar el intermedio (XVIII), y después condensación con una tioamida o tiourea (XIX) [como R<sup>4</sup> como se ha definido anteriormente] para producir el compuesto precursor (XX) (esquema 5). La bromación con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, como se describe anteriormente, finalmente proporciona la pirrolo-triazina diana (IIf).

Esquema 5



5 Pueden obtenerse pirrolo-triazinas de la fórmula (II) en la que Z representa un grupo aminometilo *N*-cíclico por la reacción de pirrolo-triazina (XIII) con formaldehído y una amina cíclica de tipo (XXI) en un disolvente ácido, tal como ácido acético, o en una mezcla de un ácido un disolvente orgánico (esquema 6). La bromación del producto resultante (XXII) con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, como se describe anteriormente, proporciona después la pirrolo-triazina diana (IIg).

Esquema 6



[G = por ej., CH<sub>2</sub>, CH(OH), O o N-Boc].

Los compuestos de las fórmulas (V), (VII), (XI), (XV), (XIX) y (XXI) están disponibles en el mercado, se conocen entre la bibliografía o pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por la adaptación de procedimientos estándar descritos en la bibliografía.

5 Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden utilizarse para la prevención y tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la ALK1 quinasa. Por lo tanto, pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la angiogénesis, en particular trastornos oculares relacionados con la angiogénesis.

10 Para la presente invención, el término "tratamiento" o "tratando" incluye inhibir, retrasar, aliviar, mitigar, detener, reducir o causar la regresión de una enfermedad, trastorno, afección o estado, su desarrollo y/o progresión, y/o sus síntomas. El término "prevención" o "previniendo" incluye reducir el riesgo de sufrir, contraer o experimentar una enfermedad, trastorno, afección o estado, su desarrollo y/o progresión, y/o sus síntomas. El término prevención incluye profilaxis. El tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno, afección o estado puede ser parcial o completo.

15 Los trastornos oculares relacionados con la angiogénesis que pueden tratarse y/o prevenirse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, degeneración macular relacionada con la edad (DME), retinopatía diabética, en particular edema macular diabético (EMD), otras retinopatías tales como neovascularización coroidea (NVC), membrana neovascular coroidea (MNVC), edema macular cistoideo (EMC), membrana epi-retiniana (MER) y agujero macular, cambios hipertróficos del epitelio del pigmento retiniano (EPR), cambios atróficos del epitelio del pigmento retiniano, desprendimiento de retina, oclusión de la vena coroidea, oclusión de la vena retiniana, angiogénesis en la córnea después de, por ejemplo, queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis en la córnea causada por hipoxia (por ej., inducida por el uso extensivo de lentes de contacto), pterigión conjuntiva, edema subretiniano, y edema intrarretiniano.

20 En el contexto de la presente invención, el término degeneración macular relacionada con la edad (DME) abarca las manifestaciones tanto húmedas (o exudativas, neovasculares) como secas (o no exudativas, no neovasculares) de la DME.

25 Los compuestos de la presente invención pueden además utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, tales como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, asma, hipertensión pulmonar, esclerosis múltiples, y enfermedades inflamatorias de los intestinos tales como enfermedad de Crohn. También pueden tratarse y/o prevenirse enfermedades fibróticas, tales como fibrosis y cirrosis, con los compuestos de la presente invención.

Por virtud de su perfil de actividad, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades oculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética y edema macular diabético (EMD).

35 Los trastornos mencionados anteriormente se han caracterizado en forma adecuada en seres humanos, pero también existen como una etiología similar en otros animales, que incluyen mamíferos, y pueden tratarse en tales animales con los compuestos de la presente invención.

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

40 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 prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente.

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

45 La presente invención además se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, en especial de los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

50 Pueden administrarse compuestos de la presente invención como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en los que la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosis farmacéutica única que contiene un compuesto de la fórmula (I), como el definido anteriormente, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración de un compuesto de la fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente en forma conjunta en una composición de dosis oral única tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosis separadas.

55

En el caso en que se utilizan formulaciones de dosis separadas, el compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente en el mismo momento (es decir, concurrentemente) o en momentos escalonadamente separados (es decir, secuencialmente).

5 En particular, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación fija o separada con inhibidores de la angiogénesis mediada por FCEV, tales como, por ejemplo, ACTB-1003, aflibercept, apatinib, axitinib, bevacizumab, bevasiranib, BMS-690514, brivanib, cediranib, CT-322, dovitinib, E7080, foretinib, KH-902, linifanib, MGCD-265, motesanib, OTS-102, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, regorafenib, ruboxistaurina, sorafenib, SU-14813, sunitinib, telatinib, TG-100801, tivozanib, TSU-68, vandetanib, vargatef, vatalanib y XL-184, o con inhibidores de otras vías de señalización, tales como, por ejemplo, ACU-4429, disulfiram, E-10030, fenretinida, mecamilamina, PF-04523655, sirolimus, sonepcizumab, tandospirona y volociximab.

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

15 Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse, como tales o en composiciones, en investigación y diagnósticos, o como patrones de referencia analítica y similares.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados y al uso de los mismos para los propósitos mencionados anteriormente.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, pueden administrarse en una forma adecuada tal como, por ejemplo, por ruta oral, parenteral, pulmonar, nasal, lingual, sublingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, subconjuntiva, intravítrea, ótica o tópica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de aplicación adecuadas para estas rutas de administración.

25 Son formas de aplicación adecuadas para administración oral que funcionan de acuerdo con la técnica previa y que administran los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o en forma modificada, y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina, amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos revestidos o no revestidos, por ejemplo que tienen revestimientos entéricos o revestimientos que son insolubles o se disuelven con un retraso y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, o películas/oblas, películas/líofilisatos, cápsulas (por ej., cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos con revestimientos de azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

30 La administración parenteral puede tener lugar con la omisión de una etapa de absorción (por ej., intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o con la inclusión de una absorción (por ej., intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de aplicación adecuadas para administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilisatos o polvos estériles.

35 Las formas adecuadas para otras rutas de administración incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (por ej., inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizadores, comprimidos o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal (por ej., pastillas, pastillas para chupar), supositorios, preparaciones para los oídos y los ojos (por ej., gotas, pomadas), cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, leche, pastas, espumas, polvos secantes, y sistemas terapéuticos transdérmicos (por ej., parches).

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse a las formas de aplicación mencionadas en una manera conocida por sí misma por la mezcla con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen, entre otros, vehículos (por ej., celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ej., polietilenglicoles líquidos), emulsificantes (por ej., dodecil sulfato de sodio), tensioactivos (por ej., oleato de polioxisorbitán), dispersantes (por ej., polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ej., albúmina), estabilizadores (por ej., antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ej., pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro), y agentes enmascarantes del sabor y/u olor.

45 Generalmente, ha resultado ser ventajoso administrar cantidades de administración parenteral de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg, del peso corporal para lograr resultados efectivos. En la administración oral, un intervalo de dosis representativo es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg, y, más preferentemente, de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal.

No obstante, los niveles de dosificación y el curso del tiempo de administración reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar de modo de obtener una cantidad del principio activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente. Por lo tanto, puede ser necesario, en el caso en que sea apropiado, desviarse de las cantidades declaradas, en particular como una función de la edad, género, peso corporal, dieta y estado de salud general del paciente, ruta de administración, respuesta individual al principio activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo sobre el que se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, puede ser satisfactorio, en algunos casos, utilizar menos que la cantidad mínima mencionada anteriormente mientras que, en otros casos, debe excederse el límite superior declarado. En el caso de una administración de mayores cantidades, puede ser aconsejable dividir estas cantidades en múltiples dosis individuales a lo largo del día.

Para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades oculares, como las descritas anteriormente, la ruta de administración preferida de los compuestos de la invención es en forma tópica al ojo o por un sistema de administración ocular de fármacos. Las inyecciones intraoculares son otra manera de administrar los compuestos de la presente invención que es adecuada para tales propósitos.

La administración a áreas dentro del ojo puede lograrse por inyección, a través del empleo de una cánula u otro dispositivo invasivo diseñado para introducir cantidades medidas con precisión de una formulación deseada a un compartimiento o tejido particular dentro del ojo (por ej., cámara posterior o retina). Una inyección intraocular puede aplicarse al vítreo (intravítrea), en la conjuntiva (subconjuntiva), detrás del ojo (retrobulbar), dentro de la esclera, o en la Cápsula de Tenon (sub-Tenon) y puede hacerse en forma de liberación prolongada. También se contemplan otras rutas de administración y sitios y formas de inyección intraocular y están dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en una manera conocida por los expertos en la materia a fin de dar una administración adecuada al fondo del ojo, que puede ser a través de una dosificación regular, tal como con gotas oculares, o usando un sistema de administración para proporcionar una liberación controlada, tal como una liberación lenta, de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las formulaciones oculares preferidas para los compuestos de la presente invención incluyen soluciones acuosas, suspensiones o geles de estos compuestos en la forma de gotas de líquido, jabones líquidos, pulverizadores, pomadas o geles, mezclados con excipientes adecuados para la elaboración y uso de tales formas de aplicación. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse al ojo vía liposomas u otros sistemas de administración ocular que son bien conocidos en la técnica.

Los niveles de dosificación apropiados pueden determinarse por cualquier procedimiento adecuado conocido por los expertos en la materia para tratar enfermedades de los ojos. Preferentemente, el principio activo se administra en una frecuencia de 1 a 4 veces por día para administración tópica, o con menor frecuencia si se utiliza un sistema de administración de fármacos. Típicamente, una formulación ocular pretendida para aplicación tópica contiene el principio activo en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,001 % a 10 %.

Las siguientes realizaciones representativas ilustran la invención. La invención no se restringe a los ejemplos.

Los porcentajes presentes en las siguientes pruebas y ejemplos se expresan, a menos que se indique lo contrario, en peso; las partes están en peso. Cada una de las proporciones de disolvente, las proporciones de dilución y las concentraciones informadas para soluciones líquidas/líquidas se basan en volumen.

#### A. Ejemplos

##### 40 Abreviaturas y Acrónimos:

Ac	acetilo
ac.	acuosa (solución)
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
a.	ancho (señal de RMN <sup>1</sup> H)
Cbz	benciloxicarbonilo
Celite <sup>®</sup>	marca registrada de la marca de tierra diatomácea de Celite Corp.
conc.	concentrado
DCI	ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
e.e.	exceso enantiomérico
EI	ionización por impacto de electrones (EM)
ent	enantiómero, enantioméricamente puro
equiv.	equivalente(s)
IEN	ionización por electropulverización (EM)
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo

Fmoc	(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo
GC/EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases
h	hora(s)
Hal	halógeno
RMN <sup>1</sup> H	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL/EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
de t.	de teoría (rendimiento químico)
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
Ph	fenilo
rac	racémico, racemato
F <sub>r</sub>	factor de retención TLC
TA	temperatura ambiente
T <sub>r</sub>	tiempo de retención (HPLC)
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
tBu	<i>tert</i> -butilo
<i>terc</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

#### **Procedimientos de purificación por HPLC preparativa:**

##### Procedimiento 1:

- 5 Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: ReproSil C18, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua / amoníaco 1 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min. B 10 %, 5,01-31 min. B 95 %, 31 min. 95 % B; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

##### Procedimiento 2:

- 10 Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: Kromasil-100A C18, 5 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua / TFA 0,05-0,5 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-5 min 5 % B, 5,01-10 min B 10 %, 10,01-20 min B 40 %, 20,01-27 min B 50 %, 27,01-40 min B 60 %, 40,01-45 min B 90 %, 45,01-60 min B 100 %; caudal de flujo: 15-60 ml/min; detección UV: 210 nm.

##### Procedimiento 3:

- 15 Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: Grom-Sil-120 ODS-4HE, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min B 10 %, 3,01-35 min B 98 %, 35,01-40 min B 98 %; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

##### Procedimiento 4:

Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: Grom-Sil-120 ODS-4HE, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua / amoníaco 0,5 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min B 10 %, 3,01-35 min B 98 %, 35,01-40 min B 98 %; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

##### Procedimiento 5:

Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: Chromatorex C18 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min B 10 %, 5,01-31 min B 90 %, 31 min 90 % B; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

##### Procedimiento 6:

- 25 Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: Chromatorex C18 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua / 0.5 % TFA, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min B 10 %, 5,01-31 min B 90 %, 31 min 90 % B; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7:

Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: ReproSil C18 10 µm, 250 mm x 40 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min B 10 %, 5,01-31 min B 95 %, 31 min 95 % B; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

5 Procedimiento 8:

Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: ReproSil C18 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min B 10 %, 5,01-31 min B 95 %, 31 min 95 % B; caudal de flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9:

- 10 Dispositivo: HPLC Gilson Abimed, sistema de bomba binaria; columna: Waters Sunfire C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B 20 %, 15 min B 60 %, 15,01-19 min B 20 %; caudal de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Procedimientos analíticos HPLC, CL/EM y GC/EM:**Procedimiento 1 (HPLC):

- 15 Instrumento: Agilent 1100 con detección DAD; columna: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6, 150 mm x 5 mm; eluyente A: TFA 0,01 % en agua, eluyente B: TFA 0,01 % en acetonitrilo; gradiente: 0-1 min B 10 %, 4-5 min B 90 %, 5,5 min B 10 %; caudal de flujo: 2,0 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC):

- 20 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: ácido perclórico 5 ml (70 %) / agua en L, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B 2 %, 0,5 min B 2 %, 4,5 min B 90 %, 6,5 min B 90 %, 6,7 min B 2 %, 7,5 min B 2 %; caudal de flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (HPLC):

- 25 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: ácido perclórico 5 ml (70 %) / agua en L, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B 2 %, 0,5 min B 2 %, 4,5 min B 90 %, 9 min B 90 %, 9,2 min B 2 %, 10 min B 2 %; caudal de flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

- 30 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico 50 %; gradiente: 0,0 min A 100 % → 0,2 min A 100 % → 2,9 min A 30 % → 3,1 min A 10 % → 5,5 min A 10 %; temperatura: 50 °C; caudal de flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL/EM):

- 35 Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Waters Alliance 2795 / HP 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico 50 %; gradiente: 0,0 min A 90 % → 2,5 min A 30 % → 3,0 min A 5 % → 4,0 min A 5 %; caudal de flujo: 2 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL/EM):

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

Procedimiento 7 (CL/EM):

- 45 Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico 50 %; gradiente: 0,0 min A 90 % → 0,1 min A 90 % → 3,0 min A 5 % → 4,0 min A 5 % → 4,01 min A 90 %; caudal de flujo: 2 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 8 (GC/EM):**

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ 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 9 (HPLC):**

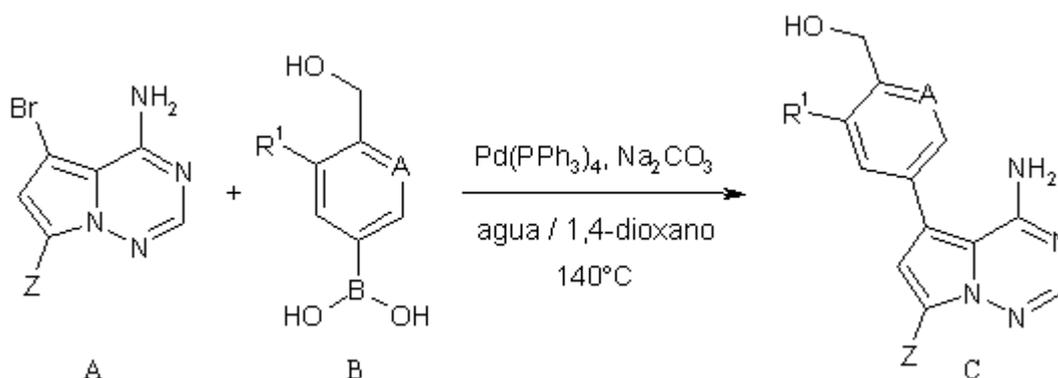
- 5 Instrumento: Agilent 1100 con detección DAD; columna: Merck Chromolith Speed ROD, 150 mm x 5 mm; eluyente A: ácido fórmico 0,01 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B 5 %, 2,5 min B 95 %, 3 min B 95 %; caudal de flujo: 5,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 10 (CL/EM):**

- 10 Instrumento: Sistema UPLC de Waters Acquity SQD; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 $\mu$ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico 99 %; gradiente: 0,0 min A 90 %  $\rightarrow$  1,2 min A 5 %  $\rightarrow$  2,0 min A 5 %; temperatura: 50 °C; caudal de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

**Procedimiento sintético general 1:**

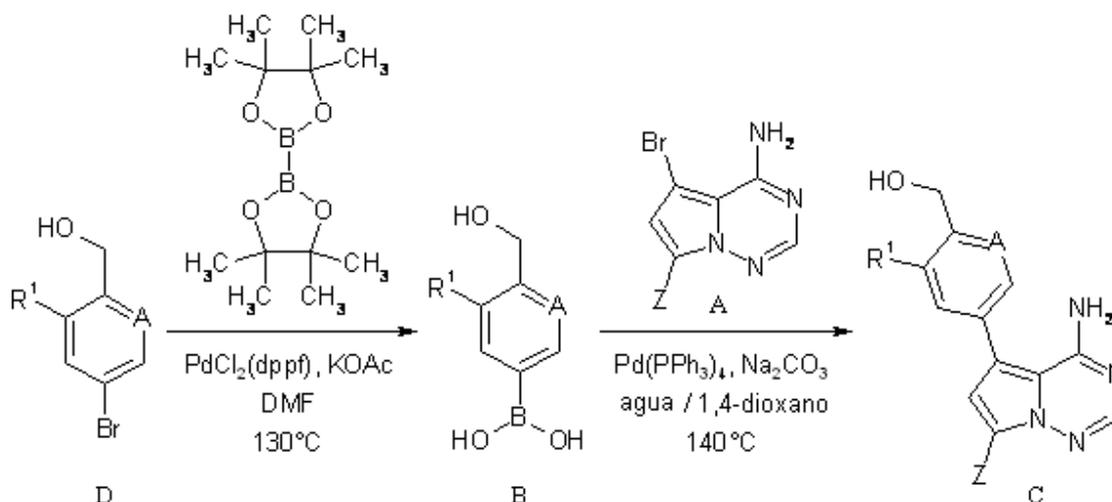
Acoplamiento de Suzuki de derivados de 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina con ácidos o ésteres arilborónicos:



- 15 Una 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina A (aproximadamente 0,5 mmol), ácido arilborónico B (1,2 equivalentes) o un éster borónico correspondiente, por ej., un boronato de dimetilo o boronato de pinacolato, y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1 equivalentes) se disuelven en una mezcla de 1,4-dioxano (aproximadamente 4,0 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,5 ml) en un vial reactor de microondas. Al recipiente de reacción se le coloca una tapa engastada, y la mezcla se calienta a 140 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de Celite que se aclara con 1,4-dioxano para eluir todo el material orgánico. El filtrado combinado se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar el compuesto C diana.
- 20

**Procedimiento sintético general 2:**

- 25 Borilación de bromuros de arilo y acoplamiento de Suzuki subsiguiente con derivados de 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina sin aislamiento del ácido o éster arilborónico intermedio:

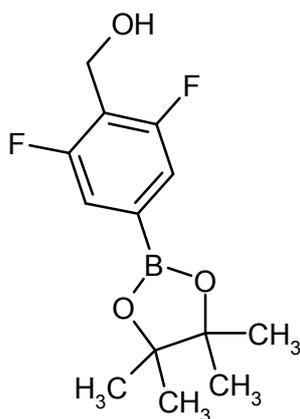


Se disuelve bromuro de arilo D (aproximadamente 0,5 mmol) en DMF (3 ml) en un recipiente reactor de microondas, se burbujea argón a través de la solución durante 5 min, y se añaden complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (0,1 equivalentes), acetato de potasio (3 equivalentes) y bis(pinacolato)diboro (1,2 equivalentes). Al recipiente se le coloca una tapa engastada, y la mezcla se calienta a 130 °C durante 60 min en un dispositivo de microondas de modo único. Después, la suspensión se filtra, el filtrado se transfiere a otro vial de procedimiento de microondas, y se añaden *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1 equivalentes), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (4 equivalentes) y la 5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina A (1 equivalente). Al vial se le coloca una tapa engastada, y la mezcla se calienta a 140 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. La mezcla de reacción bruta así obtenida se inyecta directamente sobre una columna de HPLC preparativa para la separación y purificación del compuesto C diana.

#### **Materiales de Inicio e Intermedios:**

##### **Intermedio 1A**

[2,6-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol

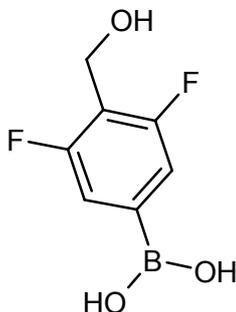


Se disolvió (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (1,03 g, 4,62 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml). Se burbujeó argón a través de la solución, después se añadieron complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (302 mg, 0,37 mmol, 0,08 equiv.), acetato de potasio anhidro (907 mg, 9,24 mmol, 2 equiv.) y bis(pinacolato)diboro (1,23 g, 4,85 mmol, 1,05 equiv.), y la mezcla se calentó a 130 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió ciclohexano (200 ml) al residuo, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. Después, el material no disuelto se retiró por filtración, el ciclohexano se retiró por destilación y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetonitrilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron. El compuesto del título cristalizó espontáneamente en forma de un sólido de color parduzco: 790 mg (63 % del t.).

CG-EM (procedimiento 8):  $T_r = 5,36$  min; EM (EI):  $m/z$  (%) = 270,3 (15)  $[M]^+$ .

**Intermedio 2A**

Ácido [3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]borónico

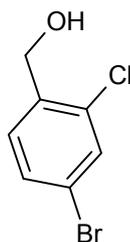


5 Se disolvió ácido [4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-3,5-difluorofenil]borónico (19,3 g, 63,9 mmol; material en bruto, preparado por el procedimiento de Hattori, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3258-3262) en 400 ml de ácido acético acuoso (66 %) y se agitó a 40 °C durante 5 h. Después, la solución se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución de gradiente de metanol en diclorometano del 0 % al 2 %) para dar 3,46 g (25 % del t., Pureza de CL-EM 87 %) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 0,50$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 171,2 (100)  $[M-OH]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 187,3 (100)  $[M-H]^-$ .

**Intermedio 3A**

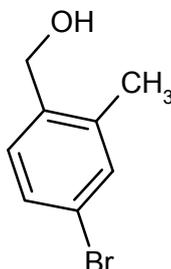
(4-Bromo-2-clorofenil)metanol



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2004/074270-A2 [Ejemplo A(147), etapa 1].  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,00 (a, 1H), 4,74 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H).

**Intermedio 4A**

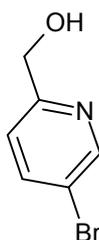
(4-Bromo-2-metilfenil)metanol



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en EP 1 544 208-A1 (Ejemplo de Referencia 14).  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,62 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,33 (d, 1H).

**Intermedio 5A**

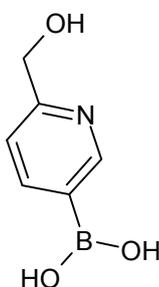
(5-Bromopiridin-2-il)metanol



Se disolvió 5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 9,27 mmol) en etanol (20,0 ml). Se añadió borohidruro de sodio (1,05 g, 27,8 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, se inactivó con ácido clorhídrico 1 N, se neutralizó con carbonato de potasio sólido y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 1,57 g (90 % del t.) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,56$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 188,0 (100)  $[M+H]^+$ .

### **Intermedio 6A**

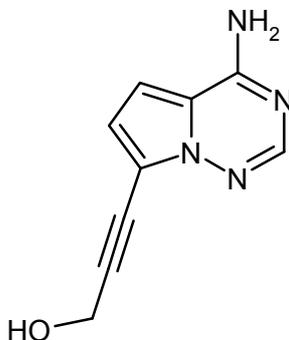
Ácido [6-(hidroximetil)piridin-3-il]borónico



A una solución del Intermedio 5A (1,50 g, 7,98 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,23 g, 8,28 mmol) en DMF desgasificado (120 ml) se le añadió en una atmósfera de argón, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (292 mg, 0,40 mmol) y acetato de potasio (2,35 g, 23,9 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el residuo se lavó con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo aceitoso se tomó en 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de ciclohexano y se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se descartó. El filtrado se evaporó, y el residuo se disolvió de nuevo en 100 ml de acetato de etilo y se extrajo dos veces con 50 ml de agua. La fase acuosa se concentró para dar 690 mg (56 % del t.) del compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.  
 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,18$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 154,0 (100)  $[M+H]^+$ .

### **Intermedio 7A**

3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)prop-2-in-1-ol



El material de partida 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio B).

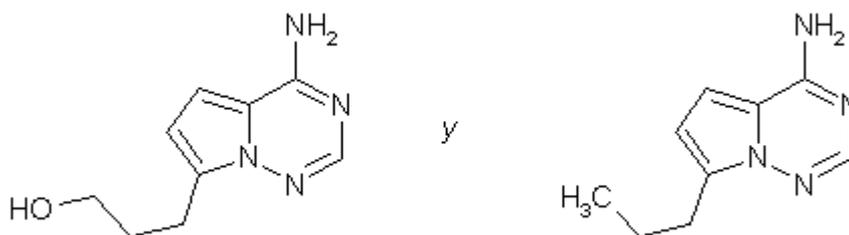
Se cargaron 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,0 g, 4,69 mmol), yoduro de cobre (I) (89 mg, 0,47 mmol, 0,1 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (542 mg, 0,47 mmol, 0,1 equiv.) en un vial reactor de microondas y se evacuaron durante 1 h. Después, el recipiente se ventiloó con argón, se añadieron pirrolidina (15 ml) y 2-propin-1-ol (2,63 g, 47 mmol, 10 equiv.), y al recipiente se le colocó una tapa engastada y se calentó a 85 °C durante 120 min en

un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en 120 ml de una solución concentrada acuosa de cloruro de amonio que se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de Biotage, acetato de etilo). El producto resultante (222 mg) surgió

- 5 HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2,59$  min;  
CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,28$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 189,2 (100)  $[M+H]^+$ .

#### **Intermedio 8A e Intermedio 9A**

3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)propan-1-ol y 7-Propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



- 10 El Intermedio 7A (444 mg, 2,36 mmol) se disolvió en ácido acético (18 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió óxido de platino (IV) (40 mg, 0,18 mmol, 0,08 equiv.), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión de ambiente. Después, el catalizador se retiró por filtración, el disolvente se retiró por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de Biotage, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Los Intermedios 8A (185 mg, 41 % del t.) y 9A (170 mg, 41 % del t.) se obtuvieron en dos fracciones cromatográficas diferentes:

#### **Intermedio 8A:**

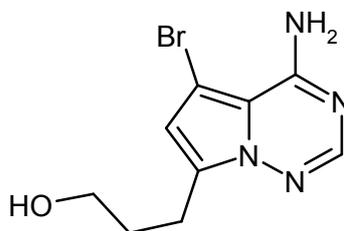
- HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2,68$  min;  
CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,83$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 193,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 191,1 (100)  $[M-H]^-$ .  
20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,80 (m, 2H), 2,86 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,49 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,78 (s, 1H).

#### **Intermedio 9A:**

- HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,22$  min;  
25 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,23$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 177,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 175,2 (30)  $[M-H]^-$ .

#### **Intermedio 10A**

3-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)propan-1-ol

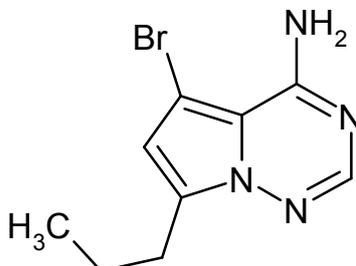


- 30 El Intermedio 8A (105 mg, 0,55 mmol) se disolvió en THF (8,75 ml) y se enfrió a  $-20$  °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (78,1 mg, 0,5 equiv.), y la mezcla se agitó a  $-20$  °C durante 1 h. Después, la reacción se detuvo con 0,5 ml de una solución concentrada acuosa de ditionita de sodio, se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. Rendimiento: 145 mg (98 % del t.).  
35 HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 2,96$  min; HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2,95$  min;  
CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,03$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 271,0 (100) y 273,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 269,0 (99) y 271,0 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,75 (m, 2H), 2,83 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,50 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

### Intermedio 11A

5-Bromo-7-Propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

El Intermedio 9A (110 mg, 0,62 mmol) se disolvió en THF (4,44 ml) y se enfrió a  $-20^\circ\text{C}$ . Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (89 mg, 0,5 equiv.), y la mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después, la reacción se detuvo con 0,5 ml de una solución concentrada acuosa de ditionita de sodio, se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación. Rendimiento: 154 mg (85 % puro, 82 % del t.).

10

HPLC (procedimiento 1):  $T_r$  = 3,78 min;

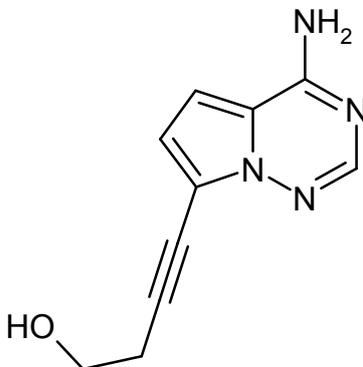
CL-EM (procedimiento 7):  $T_r$  = 1,55 min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 255,0 (99) y 257,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,91 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,79 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

15

### Intermedio 12A

4-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)but-3-in-1-ol



20

Se cargaron 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,0 g, 4,69 mmol), yoduro de cobre (I) (89 mg, 0,47 mmol, 0,1 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (542 mg, 0,47 mmol, 0,1 equiv.) en un vial reactor de microondas y se evacuaron durante 1 h. Después, el recipiente se ventilió con argón, se añadieron pirrolidina (15 ml) y 3-butin-1-ol (3,36 g, 47 mmol, 10 equiv.), y al recipiente se le colocó una tapa engastada y se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 120 min en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en 120 ml de una solución concentrada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de Biotage, acetato de etilo). El producto resultante (735 mg) fue lo suficientemente puro (66 % por HPLC) para transformaciones adicionales.

25

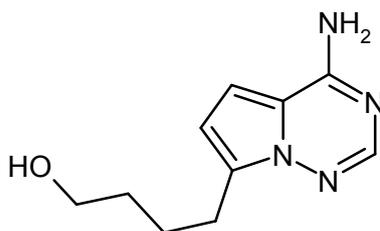
HPLC (procedimiento 2):  $T_r$  = 2,77 min;

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r$  = 0,96 min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 203,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 201,1 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

30

### Intermedio 13A

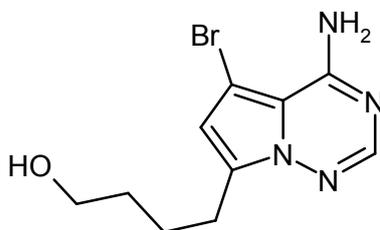
4-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol



5 El intermedio 12A (607 mg, 3,00 mmol) se disolvió en ácido acético (64 ml), y se añadió óxido de platino (IV) (50 mg, 0,22 mmol, 0,07 equiv.). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión ambiente durante 15 horas. Después, el catalizador se retiró por filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de Biotage, acetato de etilo). Rendimiento: 350 mg (57 % del t.).  
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2,92$  min;  
CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,94$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 207,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 205,3 (100)  $[M-H]^-$ .

#### **Intermedio 14A**

10 4-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)butan-1-ol

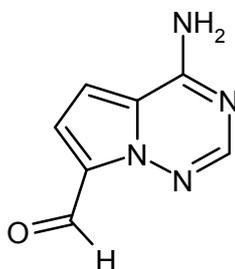


El Intermedio 13A (330 mg, 1,60 mmol) se disolvió en THF (26 ml) a  $-20$  °C y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (229 mg, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a  $-20$  °C durante 1 h.

15 Después, la reacción se detuvo con una solución concentrada acuosa de sulfito de sodio (0,5 ml). Se añadió acetato de etilo, se separó la fase acuosa, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se purificó posteriormente por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 175 mg (84 % del t.) del compuesto del título.  
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,13$  min;  
CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,23$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 285,0 (98) y 287,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 283,0 (100) y 285,0 (98)  $[M-H]^-$ .  
20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,39-1,48 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 3,31 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

#### **Intermedio 15A**

4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



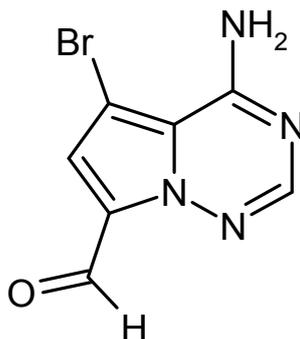
25 El material de partida pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio A).

30 Se disolvió pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (20,5 g, 152 mmol) en 150 ml de DMF. En enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de fosforilo (31,3 ml, 336 mmol) gota a gota, a una velocidad tal que la temperatura interna no se elevara por encima de  $30$  °C. Después, la mezcla se calentó durante 2 días a  $50$  °C. Después del enfriamiento, se añadió otra porción de cloruro de fosforilo (14,2 ml, 152 mmol), y la agitación continuó durante otras 24 h a  $50$  °C. Después del enfriamiento, la partida de reacción se vertió lentamente en una mezcla de 2,0 l de una solución

5 saturada acuosa de bicarbonato de sodio y 2,0 l de acetato de etilo. Se añadió bicarbonato de sodio sólido hasta que se detuviera la evolución del gas. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con 0,5 l de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron. El residuo se suspendió en 100 ml de éter de diisopropilo, se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se filtró. El residuo seco se agitó en ácido clorhídrico 6 N (500 ml) durante 1 h a 50 °C y después se vertió en una mezcla de hielo/agua (1000 ml). La mezcla se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio sólido, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se filtró de nuevo. El residuo se lavó con agua y ligroína para producir 20,6 g (83 % del t.) de cristales de color blanco que se utilizaron en la próxima etapa sin purificación adicional.

#### **Intermedio 16A**

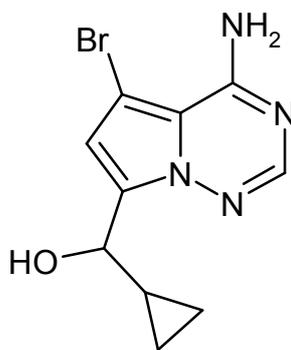
10 4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carbaldehído



15 El Intermedio 15A (20,6 g, 127 mmol) se disolvió en 525 ml de DMF. A 0 °C, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (21,8 g, 76,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h en enfriamiento con hielo y durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, y el residuo se lavó con DMF y éter de dietilo. El filtrado se descartó, y los cristales poco solubles restantes se secaron para dar 20,0 g (65 % del t., 80 % de pureza de HPLC) del compuesto del título. Este material se utilizó sin purificación adicional.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 7,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

#### **Intermedio 17A**

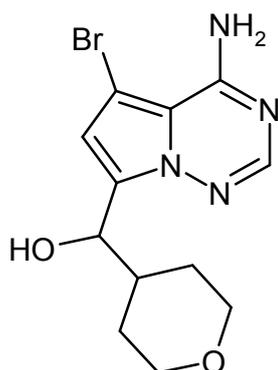
(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)(ciclopropil)metanol



20 El Intermedio 16A (500 mg, 1,66 mmol) se suspendió en THF seco (30 ml). A 0 °C, se añadió una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropil magnesio en éter de dietilo (10 ml, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió otra porción de la solución de Grignard (6,6 ml, 3,3 mmol). Después de la agitación adicional durante 30 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 4). Rendimiento: 0,14 g (29 % del t.).  
25 CL-EM (procedimiento 6): T<sub>r</sub> = 0,75 min; EM (IENpos): *m/z* (%) = 283,0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 0,35 (m, 3H), 0,45 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 4,62 (t, 1H), 5,26 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

#### **Intermedio 18A**

(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

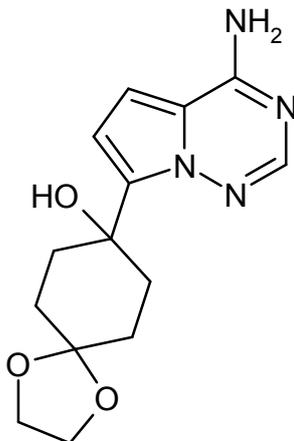


En un matraz de 3 cuellos de 50 ml equipado con un condensador, un termómetro y un embudo de goteo, que se purgó con argón, se preparó un reactivo de Grignard a partir de virutas de magnesio (484 mg, 19,9 mmol) y 4-clorotetrahidropirano (2,4 g, 19,9 mmol) en THF seco (14 ml). A esta solución se le añadió a 0 °C una suspensión del Intermedio 16A (1,2 g, 3,98 mmol) en THF (20 ml), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Después, esta se inactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 0,5 g (38 % del t.).

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,66$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 327,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 325,1 (100)  $[M-H]^-$ .

#### **Intermedio 19A**

8-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



El material de partida 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio B).

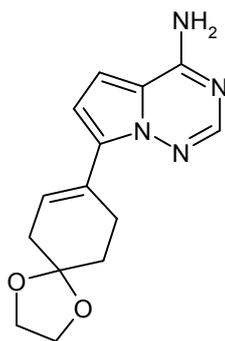
Se disolvió 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (9,20 g, 35,41 mmol) en THF (105 ml) en argón a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano (9,08 ml, 7,77 g, 70,82 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, esta se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 2-propil magnesio (74 ml de una solución 2,0 M en THF, 149 mmol, 4,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 h adicionales mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, se añadió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (8,38 g, 53,12 mmol, 1,5 equiv.), y la agitación continuó durante otras 16 h. La reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de una solución concentrada acuosa de cloruro de amonio y hielo hasta que el valor del pH alcanzó 6-7. La mezcla se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre carbonato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El compuesto del título se cristalizó a partir de éter de dietilo. Rendimiento: 6,05 g (58 % del t.).

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 2,89$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,38$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 291,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 289,4 (100)  $[M-H]^-$ .

#### **Intermedio 20A**

7-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



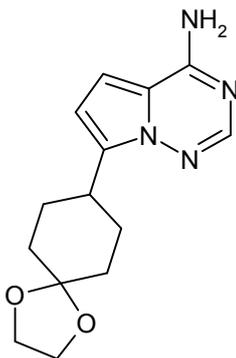
5 El Intermedio 19A (2,81 g, 60 % de pureza, 5,82 mmol) se disolvió en piridina (18 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (2,46 ml, 3,66 g, 17,45 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró con éter de dietilo a 0 °C para producir 2,95 g (92 % puro por HPLC, 99 % del t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 4,55$  min;

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 2,28$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 369,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 367,1 (100)  $[M-H]^-$ .

#### 10 **Intermedio 21A**

7-(1,4-Dioxaespiro[4.5]dec-8-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



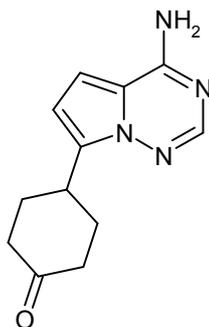
15 El Intermedio 20A (2,95 g, 10,8 mmol) se disolvió en metanol (1,07 l) en argón. Se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 %, 400 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión ambiente y temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar 2,11 g (71 % del t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,14$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,68$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 275,3 (100)  $[M+H]^+$ .

#### **Intermedio 22A**

20 4-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanona



El Intermedio 21A (2,11 g, 7,69 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 1 M (23 ml) y metanol (6,80 ml) a 0 °C y se agitó en enfriamiento con hielo durante 3 h. Después, el valor del pH se ajustó a 6-7 por la adición de una

solución concentrada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con tres porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo (923 mg, 52 % del t.) se utilizó sin purificación adicional en la próxima etapa sintética.

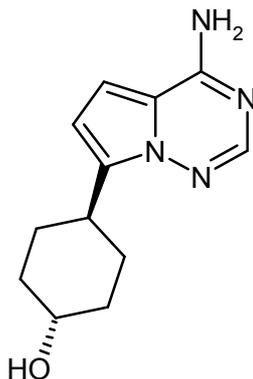
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,06$  min;

- 5 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,02$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 231,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 229,2 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,86 (ddd, 2H), 2,25-2,36 (m, 4H), 2,59 (ddd, 2H), 3,59 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H).

### **Intermedio 23A**

- 10 *trans*-4-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanol



El Intermedio 22A (452 mg, 1,96 mmol) se disolvió en THF (15 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2,94 ml, 2,94 mmol) gota a gota. Posteriormente, la solución se agitó a 0 °C durante 10 min y después se inactivó por la adición de una solución concentrada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con 3 porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo (360 mg, 77 % de pureza, 61 % del t.) se utilizó en la próxima etapa sintética sin purificación adicional.

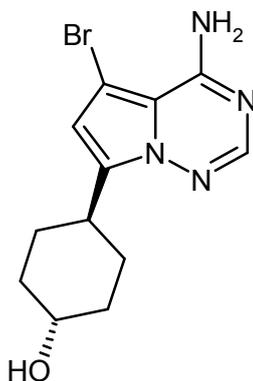
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 2,62$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,29$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 233,2 (100)  $[M+H]^+$ .

- 20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,30 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,53 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H).

### **Intermedio 24A**

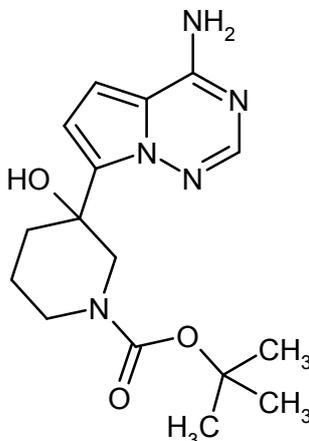
*trans*-4-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanol



- 25 El Intermedio 23A (360 mg, 85 % de pureza, 1,19 mmol) se disolvió en THF (8 ml) a -20 °C y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (188 mg, 0,66 mmol, 0,55 equiv.). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h, después se añadieron 0,5 ml de una solución concentrada acuosa de ditionita de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto (463 mg, 66 % de pureza, 83 % del t.) se utilizó en la próxima etapa sintética sin purificación adicional.

30 HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,22$  min;

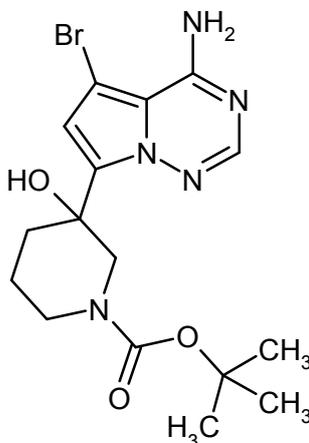
CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,03$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 311,2 y 313,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 309,2 (50) y 311,2 (40)  $[M-H]^-$ .

**Intermedio 25A**3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 El material de partida 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio B).

Se disolvió 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (17,29 g, 81 mmol) en THF (214 ml) en argón a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (20,60 ml, 17,63 g, 162 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 2-propil magnesio (170 ml de una solución 2,0 M en THF, 340 mmol, 4.2 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 h adicionales mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, se añadió 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,00 g, 121 mmol, 1,5 equiv.) y la agitación continuó durante otras 16 h. La reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de una solución concentrada acuosa de cloruro de amonio y hielo hasta que el valor del pH alcanzó 6-7. La mezcla se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre carbonato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. El compuesto del título cristalizó tras la trituración del residuo con éter de dietilo (50 ml). Los cristales se lavaron con éter de dietilo y se secaron para dar 17,20 g (64 % del t.).

10 HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,53$  min;  
 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,36$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 334,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 332,0 (100)  $[M-H]^-$ ,  
 15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,19-1,43 (m, 9H), 1,72-1,88 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 1H), 3,02-3,20 (m, 1H), 3,44-3,96 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,82 (s, 1H).

**Intermedio 26A**3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *rac-tert*-butilo

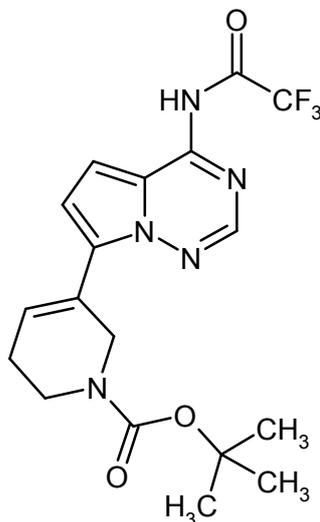
25 El Intermedio 25A (120 mg, 0,36 mmol) se disolvió en THF (6,0 ml) a -20 °C, y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (51 mg, 0,18 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h y después se inactivó con una solución concentrada acuosa de sulfito de sodio (0,5 ml). Se añadió acetato de etilo, se separó la fase acuosa, y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El compuesto del título (148 mg, 95 % del t.) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 4,03$  min;

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,99$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 412,0 (90) y 414,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 410,0 (100) y 412,0 (85)  $[M-H]^-$ .

### Intermedio 27A

- 5 5-{4-[(trifluoroacetil)amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



El Intermedio 25A (8,32 g, 24,95 mmol) se disolvió en piridina (116 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (8,81 ml, 13,10 g, 62,36 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se enfrió de nuevo a 0 °C, y se añadieron 150 ml de éter de dietilo. La mezcla se agitó a 0 °C mientras precipitaba lentamente el compuesto del título. Finalmente, el producto se filtró y lavó con éter de dietilo. El filtrado se evaporó al vacío, y el residuo se trituró con éter de dietilo a 0 °C para dar un segundo cultivo del compuesto del título después de un lavado con éter de dietilo. Los dos cultivos se combinaron para producir 7,80 g (92 % puro por HPLC, 76 % del t.) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

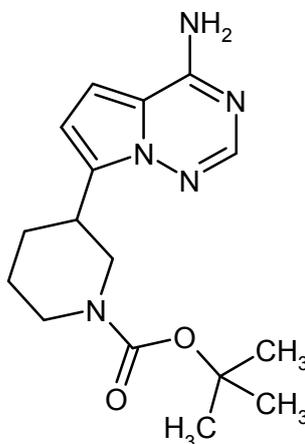
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,91$  min;

- 15 CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 2,45$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 412,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 410,2 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,48 (s, 9H), 1,92 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

### Intermedio 28A

- 20 3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *rac-tert*-butilo



El Intermedio 27A (7,80 g, 92 % de pureza, 17,54 mmol) se disolvió en metanol (400 ml). Se añadieron ácido trifluoroacético (6,76 ml, 10,0 g, 88 mmol, 5 equiv.), agua (3,16 ml, 175 mmol, 10 equiv.) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (30 mg), y la mezcla se hidrogenó durante 24 h a temperatura ambiente y presión ambiente. Después, el catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto (8,79 g, 75 %

25

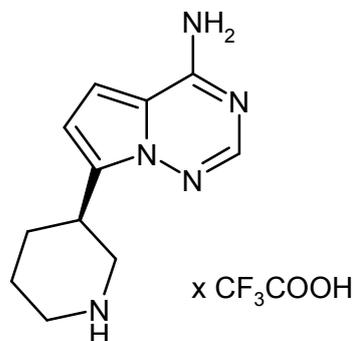
puro, rendimiento cuantitativo) se utilizó en la próxima etapa sintética sin purificación adicional.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3.64$  min;

CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1.26$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 318,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 316,4 (100)  $[M-H]^-$ .

#### 5 **Intermedio 29A**

Trifluoroacetato de 7-[(3*R*)-piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



El material de partida (*R*)-3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo se ha descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio DDD).

10 Se hidrogenaron 1,50 g (3,49 mmol) de este material durante 16 h a temperatura ambiente y presión ambiente en presencia de paladio al 10 % sobre carbón vegetal (30 mg) en una mezcla de metanol (50 ml) y ácido trifluoroacético (2,70 ml). Posteriormente, el catalizador se retiró por filtración y todos los volátiles se evaporaron al vacío para dar 1,10 g (95 % del t.) del compuesto del título.

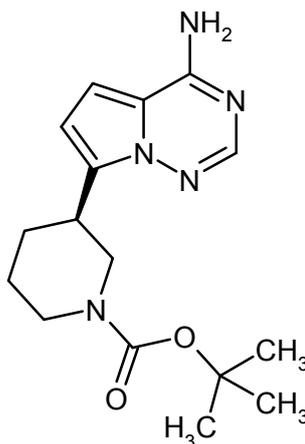
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2.17$  min;

15 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0.17$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 218 (100)  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,75 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,02 (s a, 1H).

#### **Intermedio 30A**

(3*R*)-3-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

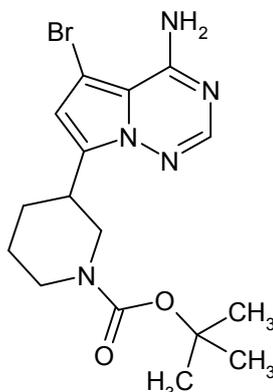


20 El Intermedio 29A (1,10 g, 5,06 mmol) se suspendió en diclorometano (6,60 ml), se añadió trietilamina (1,55 ml, 1,13 g, 11,14 mmol, 2,20 equiv.), y la mezcla se agitó durante 30 min hasta que el material de partida se disolvió completamente. Después, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,22 g, 5,57 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Posteriormente, se añadió ácido cítrico acuoso al 5 %, las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 595 mg (37 % del t.).

HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 4.01$  min;

25 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1.54$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 318,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 316,1 (100)  $[M-H]^-$ .

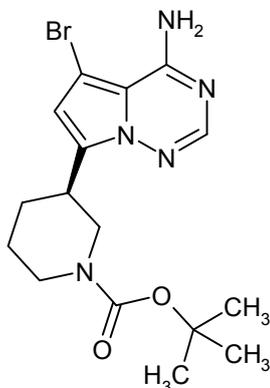
30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,38 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H).

**Intermedio 31A**3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo

5 El Intermedio 28A (8,28 g, 75 % de pureza, 14,39 mmol) se disolvió en THF (222 ml) a -20 °C, y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2,06 g, 7,19 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h y después se inactivó con una solución concentrada acuosa de sulfato de sodio (0,5 ml). Se añadió acetato de etilo, se separó la fase acuosa, y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El compuesto del título (6,30 g, 86 % del t.) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 2,27$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 396,0 (80) y 397,9 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 394,0 (90) y 396,0 (100)  $[M-H]^-$ .

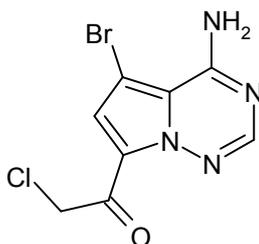
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,35 (s, 9H), 1,40-1,44 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

**Intermedio 32A**(3*R*)-3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 El compuesto del título se preparó en la misma forma como la mezcla racémica (Intermedio 31A), comenzando a partir del Intermedio 30A. Los datos analíticos fueron idénticos a los mostrados para el Intermedio 31A.

**Intermedio 33A**

1-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cloroetanol



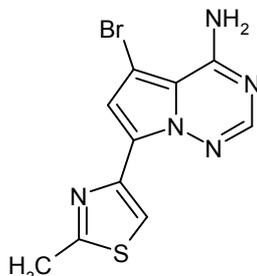
20 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio N, etapa 1).

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 4,27$  min;

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,70$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 289,0 (75) y 290,9 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 287,0 (75) y 288,9 (100)  $[M-H]^-$ .

#### **Intermedio 34A**

- 5 5-Bromo-7-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



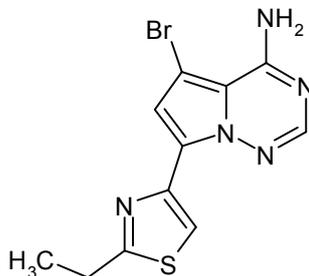
- 10 El Intermedio 33A (100 mg, 0,35 mmol) y tioacetamida (30 mg, 0,40 mmol, 1,15 equiv.) se disolvieron en 1,4-dioxano (3,0 ml) en un vial de reacción de microondas. Al vial se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 130 °C durante 60 min en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, el disolvente se retiró por destilación, y el residuo se trituró con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se descartó. El compuesto del título se aisló en forma de sólido cristalino. Rendimiento: 99 mg (92 % del t.).

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 4,00$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,05$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 310,0 (90) y 312 (100)  $[M+H]^+$ ,  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,71 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

#### **Intermedio 35A**

- 15 5-Bromo-7-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



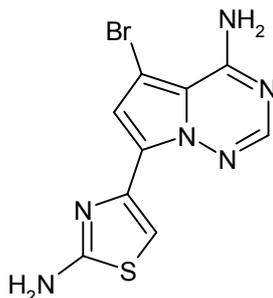
- 20 El Intermedio 33A (100 mg, 0,35 mmol) y tiopropionamida (32 mg, 0,36 mmol, 1,05 equiv.) se calentaron a reflujo en etanol (3,0 ml) durante un período de 4,5 h. Después del enfriamiento, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. El producto se secó al vacío para dar 91 mg (0,28 mmol, 81 % del t.) del compuesto del título en forma de sólido de color blanquecino.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 4,30$  min;

CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,84$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 324,2 (100) y 325,8 (98)  $[M+H]^+$ .

#### **Intermedio 36A**

- 25 7-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

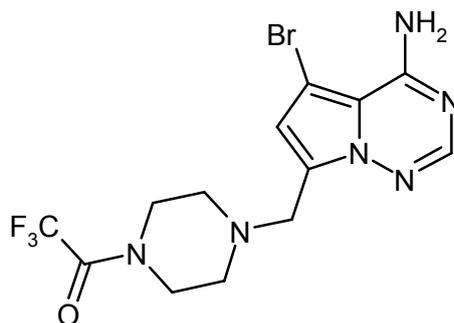


El Intermedio 33A (100 mg, 0,35 mmol) y tiourea (32 mg, 0,41 mmol, 1,2 equiv.) se suspendieron en 1,4-dioxano (3 ml) en un vial de reacción de microondas al que después se le colocó una tapa engastada. La mezcla se calentó a 120 °C durante 60 min en un dispositivo de microondas de modo único. Tras el enfriamiento, se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con dioxano. El sólido de color blanquecino se secó al vacío para dar 98 mg (91 % del t.) del compuesto del título.

- 5 HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,19$  min;  
 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,25$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 310,9 (95) y 312,9 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 309,0 (100) y 310,9 (70)  $[M-H]^-$ .  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

10 **Intermedio 37A**

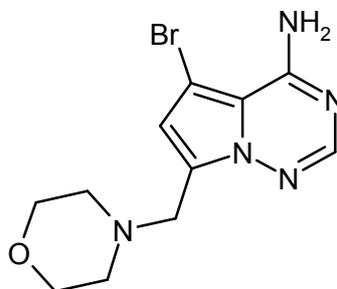
1-{4-[(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperazin-1-il}-2,2,2-trifluoroetanolona



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Ejemplo 416, etapa 6).

15 **Intermedio 38A**

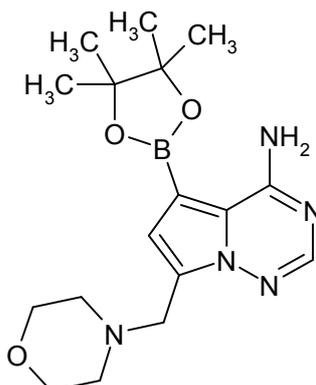
5-Bromo-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/064931-A2 (Intermedio C).

20 **Intermedio 39A**

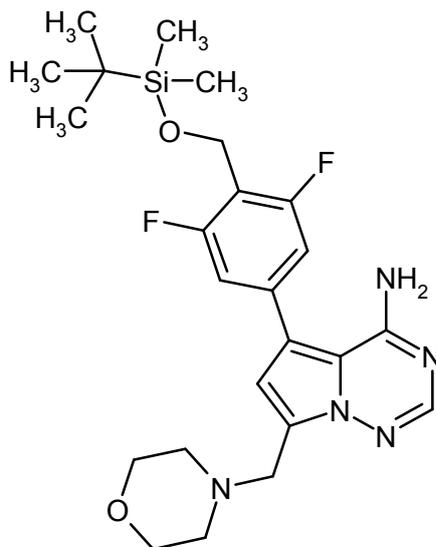
7-(Morfolin-4-ilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



- 5 A una solución del Intermedio 38A (5,59 g, 17,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (10,0 g, 39,4 mmol) en DMF desgasificado (120 ml) se le añadió, en una atmósfera de argón, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (786 mg, 1,07 mmol) y acetato de potasio (7,03 g, 71,6 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió *tert*-butil metil éter (100 ml) y la suspensión se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución de gradiente de metanol del 2 % al 5 % en diclorometano) para dar 1,30 g (20 % del t.) del compuesto del título que contenía cierta cantidad del derivado de ácido borónico. Este producto se utilizó sin purificación adicional. CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,73$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 360,3 (30)  $[M+H]^+$ .

**Intermedio 40A**

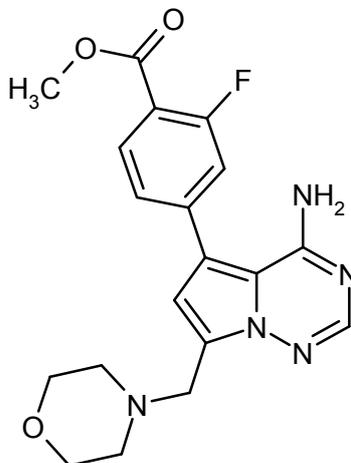
- 10 5-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3,5-difluorofenil]-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



- 15 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 38A (200 mg, 0,64 mmol) y ácido [4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3,5-difluorofenil]borónico (314 mg, 0,77 mmol, 74 % de pureza; preparado por el procedimiento de Hattori, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3258-3262). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 110 mg (32 % del t., Pureza de CL-EM 92 %). CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,18$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 490,1 (30)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 488,3 (100)  $[M-H]^-$ .

**Intermedio 41A**

- 20 4-[4-amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorobenzoato de metilo

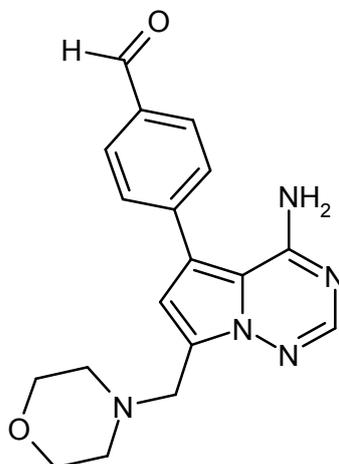


El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 38A (200 mg, 0,64 mmol) y ácido [3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]borónico (139 mg, 0,71 mmol). La purificación del producto en

bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 80 mg (32 % del t.).  
CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,66$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 38,1 (80)  $[M+H]^+$ .

#### **Intermedio 42A**

4-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]benzaldehído



5

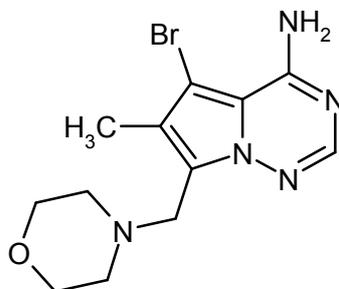
A una solución del Intermedio 38A (300 mg, 0,96 mmol) en DMF desgasificado (9,0 ml) se le añadió ácido (4-formilfenil)borónico (216 mg, 1,44 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (111 mg, 0,1 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2,4 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en argón durante 17 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 150 mg (46 % del t.).

10

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,44$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 338,2 (30)  $[M+H]^+$ .

#### **Intermedio 43A**

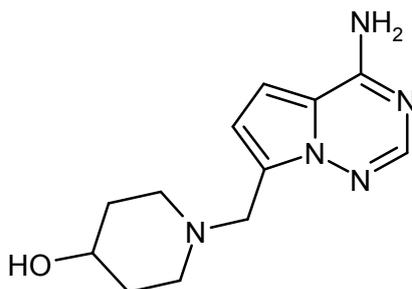
5-Bromo-6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio O).

#### **Intermedio 44A**

1-[(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperidin-4-ol



20 Se disolvieron 4-hidroxipiperidina (3,62 g, 35,8 mmol) y una solución de formalina al 37 % (2,9 g, 35,8 mmol) en

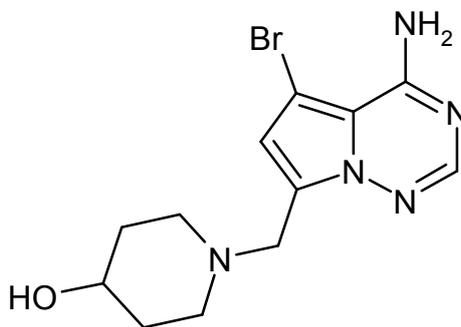
ácido acético (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta solución se le añadió una solución de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (2,0 g, 14,9 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2, Intermedio A) en ácido acético (150 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, el disolvente se evaporó, y el residuo se tomó en 200 ml de una solución de bicarbonato de sodio medio concentrada acuosa y se extrajo con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y se descartó. Las fases acuosas combinadas se evaporaron a sequedad, y el residuo se trató con una mezcla 10:1 de diclorometano y metanol (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 4) para dar 1,16 g (15 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 0,18$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 248,3 (30)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 246,5 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,35 (a. m, 2H), 1,67 (a. m, 2H), 2,07 (t, 2H), 2,70 (a. m, 2H), 3,38 (a. m, 1H), 3,75 (s, 2H), 4,51 (a. 1H), 6,52 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,62 (a. 2H), 7,82 (s, 1H).

#### Intermedio 45A

1-[(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperidin-4-ol



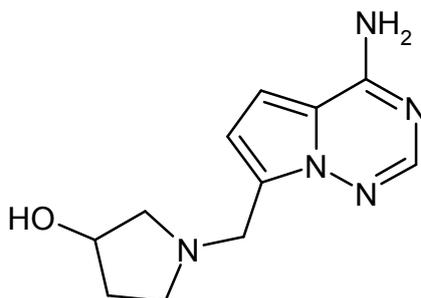
El Intermedio 44A (1,10 g, 4,45 mmol) se disolvió en DMF (16,5 ml) y se enfrió a -20 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (636 mg, 2,22 mmol) cada 10 min en aproximadamente porciones de 100 mg. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional y después se purificó directamente por HPLC preparativa (procedimiento 4). Rendimiento: 0,61 g (42 % del t.).

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,75$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 326,0 (30)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 324,0 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,35 (m a, 2H), 1,67 (m a, 2H), 2,08 (t, 2H), 2,68 (m a, 2H), 3,39 (m a, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,51 (a, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

#### Intermedio 46A

1-[(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]pirrolidin-3-ol



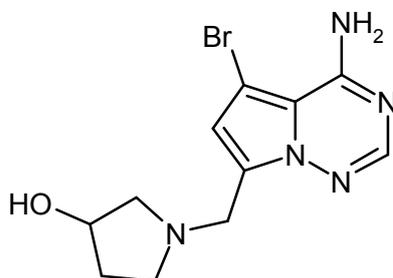
Se disolvieron 3-pirrolidinol (1,56 g, 17,9 mmol) y una solución de formalina 37 % (1,45 g, 17,9 mmol) en ácido acético (75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se le añadió una solución de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (2,0 g, 14,9 mmol) en ácido acético (75 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de la evaporación, el residuo se tomó en 200 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 4) para dar 390 mg (11 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,22$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 234,2 (20)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 223,0 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,50 (m a, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 3,84 (dd, 2H), 4,15 (a, 1H), 4,65 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,61 (a, 2H), 7,82 (s, 1H).

**Intermedio 47A**

1-[(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]pirrolidin-3-ol

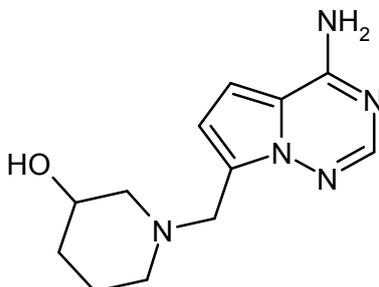


5 El Intermedio 46A (0,9 g, 3,86 mmol) se disolvió en DMF (14,2 ml) y se enfrió a -20 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (606 mg, 2,12 mmol) cada 10 min, aproximadamente en porciones de 100 mg, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato de potasio al 10 % (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con otra porción de acetato de etilo (100 ml) y después con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 4). Rendimiento: 0,44 g

10 (37 % del t.).  
CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,21$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 314,0 (100)  $[M+H]^+$ .  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,50 (m a, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,84 (dd, 2H), 4,15 (a, 1H), 4,65 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

**Intermedio 48A**

15 1-[(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperidin-3-ol

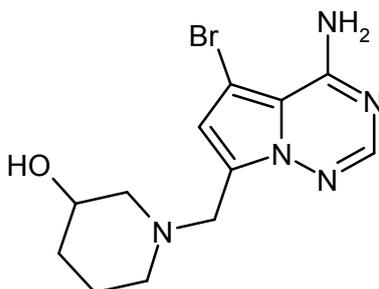


20 El compuesto del título se preparó en analogía al Intermedio 46A con 3-hidroxipiperidina (1,80 g, 17,9 mmol) como material de partida. Después de la concentración de la mezcla de reacción, el residuo se tomó en una solución saturada acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con 300 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 4) para dar 650 mg (18 % del t.) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,16$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 248,2 (60)  $[M+H]^+$ .  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,99 (m, 1H), 1,37 (m a, 1H), 1,57 (m a, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,88 (t, 1H), 2,68 (m a, 1H), 2,83 (a, dd, 1H), 3,41 (m a, 1H), 3,78 (dd, 2H), 4,54 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,61 (a, 2H), 7,82 (s, 1H).

**Intermedio 49A**

1-[(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil]piperidin-3-ol



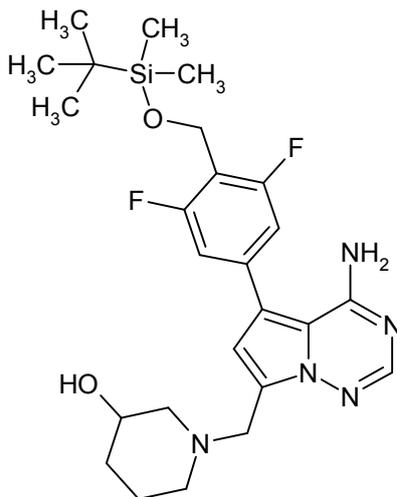
En analogía a la preparación del Intermedio 47A, el compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 48A (690 mg, 2,79 mmol) para dar 348 mg (93 % de pureza por CL-EM, 36 % del t.) del producto después de la purificación por HPLC preparativa (procedimiento 4).

5 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,85$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 226,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 223,9 (70)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,99 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,57 (m a, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,66 (m a, 1H), 2,81 (m a, 1H), 3,41 (m a, 1H), 3,77 (dd, 2H), 4,54 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

### Intermedio 50A

1-({4-Amino-5-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]metil]-3,5-difluorofenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)piperidin-3-ol

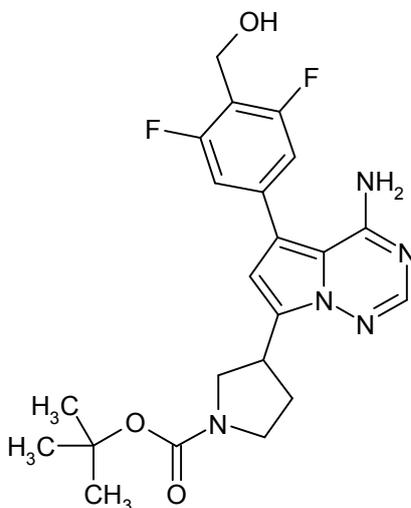


10 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 49A (200 mg, 0,61 mmol) y ácido [4-({*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]metil]-3,5-difluorofenil]borónico (222 mg, 0,74 mmol; preparado por el procedimiento de Hattori, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3258-3262). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 153 mg (50 % del t.).

15 CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,55$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 504,1 (100)  $[M+H]^+$ .  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,11 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,01 (m, 1H), 1,40 (m a, 1H), 1,59 (m a, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,72 (m a, 1H), 2,87 (m a, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,82 (dd, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,95 (s, 1H).

### Intermedio 51A

20 3-{4-amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}pirrolidino-1-carboxilato de *rac-tert*-butilo



La preparación del material de partida 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo se ha descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio I).

Este compuesto (60 mg, 0,16 mmol) se acopló de acuerdo con el procedimiento sintético general 1 con el Intermedio 2A (47 mg, 0,17 mmol, 1,1 equiv.). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 67 mg (84 % del t.) del compuesto del título.

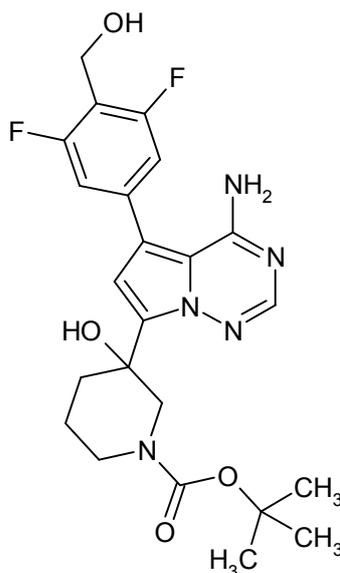
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 4,08$  min;

5 CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,66$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 446,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 444,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,39 (s, 9H), 2,10 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,70-3,89 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).

### Intermedio 52A

10 3-{4-amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *rac*-*terc*-butilo



El Intermedio 26A (148 mg, 0,35 mmol) y (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (75 mg, 0,34 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento sintético general 2. La purificación del producto en bruto se llevó a cabo usando HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 46 mg (28 % de t.).

15 HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,90$  min;

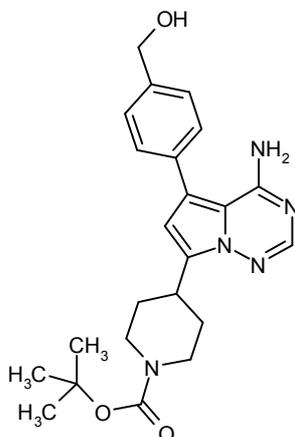
CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,56$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 476,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 474,2 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,22-1,58 (m, 10H), 1,80 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,62 (m, 1H),

20 3,74 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 5,39 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

### Intermedio 53A

4-{4-amino-5-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El material de partida 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se

preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Ejemplo 1, etapa 3).

Después este compuesto (400 mg, 1,01 mmol) se hizo reaccionar ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (184 mg, 1,21 mmol, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 326 mg (76 % del t.) del compuesto del título.

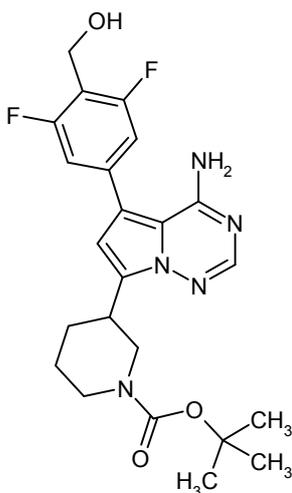
5 HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 4,07$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,06$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 424,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 422,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,52-1,65 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,28-3,37 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,47 (s, 5H), 8,02 (s, 1H).

#### 10 **Intermedio 54A**

3-{4-amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



El Intermedio 31A (200 mg, 0,39 mmol) y el Intermedio 2A (138 mg, 0,51 mmol, 1,3 equiv.) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento sintético general 1 produciendo 130 mg (72 % del t.) del compuesto del título después de la purificación por HPLC preparativa (procedimiento 2).

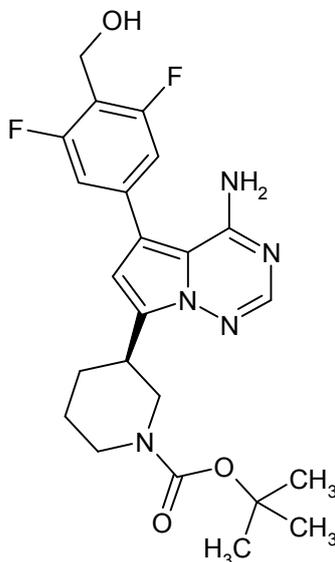
15 HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 4,23$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,17$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 460,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 458,1 (100)  $[M-H]^-$ .

20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,39 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

#### **Intermedio 55A**

(3*R*)-3-{4-amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El isómero *R* enantioméricamente puro se sintetizó por el acoplamiento del Intermedio 32A (115 mg, 0,28 mmol) con (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (76 mg, 0,33 mmol, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento sintético general 2. Rendimiento: 48 mg (38 % del t.).

- 5 Alternativamente, el compuesto del título se obtuvo por la separación del compuesto racémico del Intermedio 54A (40 mg) usando HPLC quiral preparativa [columna: fase quiral en gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-leucina-*tert*-butilamida), 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo/isohexano 4:1; caudal de flujo: 20 ml/min; detección UV: 260 nm]. Rendimiento: 20 mg (isómero *R*).

10 HPLC quiral analítica [columna: fase quiral en gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-leucina-*tert*-butilamida), 250 mm x 4 mm; eluyente: acetato de etilo/isohexano 4:1; caudal de flujo: 1 ml/min; detección UV: 260 nm]:  $T_r = 5,68$  min; e.e. >99,5.

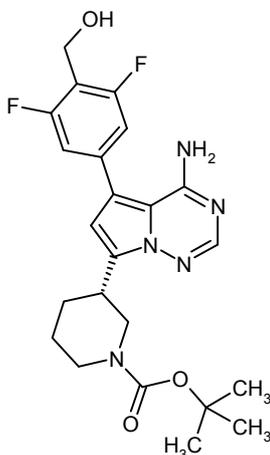
HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 4,23$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,17$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 460,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 458,1 (100)  $[M-H]^-$ .

15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,39 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

### Intermedio 56A

(3*S*)-3-[4-amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 El isómero *S* enantioméricamente puro se obtuvo por la separación del compuesto racémico del Intermedio 54A (40 mg) usando HPLC quiral preparativa como se describe para el Intermedio 55A. Rendimiento: 19 mg (isómero *S*).

HPLC quiral analítica [columna: fase quiral en gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-leucina-*tert*-butilamida), 250 mm x 4 mm; eluyente: acetato de etilo/isohexano 4:1; caudal de flujo: 1 ml/min; detección UV: 260 nm]:  $T_r = 7,87$  min; e.e. >99,5.

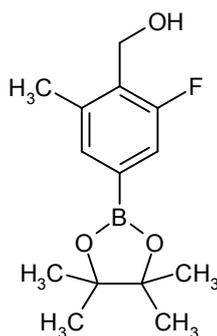
HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 4,23$  min;

25 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,17$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 460,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 458,1 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,39 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

### Intermedio 57A

- 30 [2-Fluoro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol

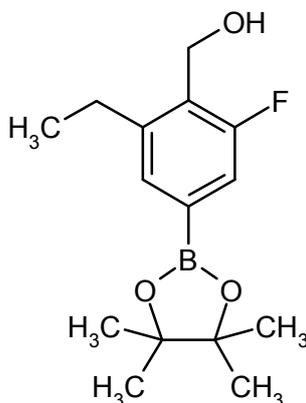


Se disolvió (4-bromo-2-fluoro-6-metilfenil)metanol (2,0 g, 9,13 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) en un vial reactor de microondas, y la solución se enjuagó con argón. Después, se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,43 g, 9,59 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (298 mg, 0,37 mmol) y acetato de potasio (1,34 g, 13,7 mmol). Al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 130 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trató con ciclohexano (100 ml) y se agitó durante 10 min. La solución se filtró de nuevo, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (cartucho de sílice de 25M de Biotage, caudal de flujo diclorometano a 15 ml/min). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se evaporaron, y el compuesto del título cristalizó espontáneamente en forma de un sólido de color amarillo (2,18 g, 90 % del t.).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 1,30 (s, 12H), 2,39 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 5,01 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,31 (s, 1H).

#### **Intermedio 58A**

[2-Etil-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol

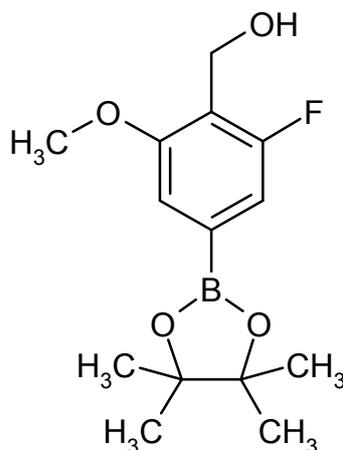


15 El compuesto del título se sintetizó y purificó en analogía al Intermedio 57A usando (4-bromo-2-etil-6-fluorofenil)metanol (2,00 g, 8,58 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,29 g, 9,01 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (280 mg, 0,34 mmol) y acetato de potasio (1,26 g, 12,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Rendimiento: 2,16 g (90 % del t.) como cristales amarillos.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 1,17 (t, 3H), 1,30 (s, 12H), 2,76 (q, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,03 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,32 (s, 1H).

#### **Intermedio 59A**

[2-Fluoro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol

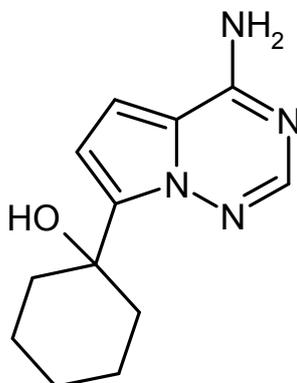


25 El compuesto del título se sintetizó y purificó en analogía al Intermedio 57A usando (4-bromo-2-metoxi-6-fluorofenil)metanol (2,00 g, 8,51 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,27 g, 8,90 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (278 mg, 0,34 mmol) y acetato de potasio (1,25 g, 12,76 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Rendimiento: 1,81 g (75 % del t.) como cristales amarillos.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 1,30 (s, 12H), 3,83 (s, 3H), 4,47 (m, 2H), 4,86 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,02 (s, 1H).

**Intermedio 60A**

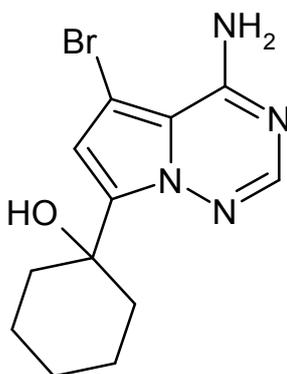
1-(4-Aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanol



- 5 Se disolvió 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,20 g, 5,63 mmol) en THF (25 ml) en argón a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (1,43 ml, 11,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de 2-propil magnesio (11,8 ml de una solución 2,0 M en THF, 23,7 mmol), y la agitación se mantuvo durante otras 3 h mientras que la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, se añadió ciclohexanona (0,88 ml, 8,45 mmol), y la agitación continuó durante 16 h. La reacción se inactivó con una mezcla (1:1) de una solución concentrada acuosa de cloruro de amonio y hielo hasta que el pH alcanzó 6-7. La mezcla se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre carbonato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. El producto obtenido de esta manera se utilizó sin purificación adicional (pureza ~68 % por HPLC). Rendimiento: 1,87 g (97 % del t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,10$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 233 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 231 (100)  $[M-H]^-$ .
- 15 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,28-1,33 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 4H), 2,13-2,23 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H).

**Intermedio 61A**

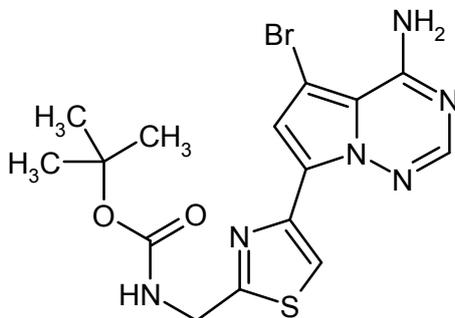
1-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanol



- 20 El Intermedio 60A (80 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF (5,0 ml), y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (49 mg, 0,17 mmol) de una vez y la agitación continuó durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución concentrada acuosa de ditionito de sodio (0,5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró por destilación para dar 98 mg (91 % del t.) del compuesto del título.
- 25 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,90$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 311 (95)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 309 (90)  $[M-H]^-$ .
- RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20-1,33 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,58-1,78 (m, 5H), 2,15-2,23 (m, 2H), 5,01 (s a, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

**Intermedio 62A**

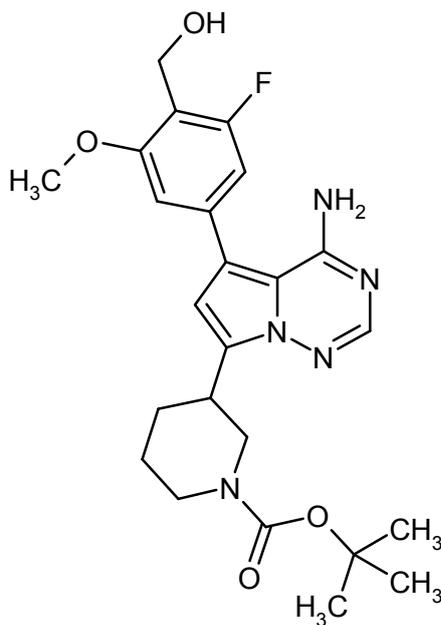
{[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}carbamato de *tert*-butilo



- 5 El Intermedio 33A (109 mg, 0,38 mmol) y (2-amino-2-tioxoetil)carbamato de *tert*-butilo (79 mg, 0,41 mmol) se disolvieron en etanol (6,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró con acetonitrilo para dar 67 mg (42 % del t.) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color parduzco-gris.  
CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,81$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 425 (80) y 427 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 423 (50) y 425 (100)  $[M-H]^-$ .

**10 Intermedio 63A**

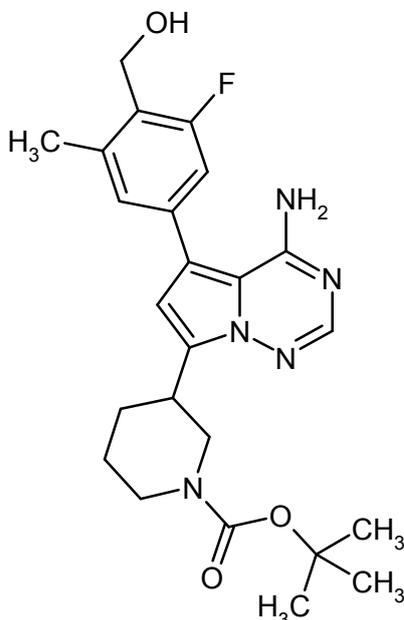
3-{4-amino-5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 El Intermedio 31A (120 mg, 0,30 mmol) y el Intermedio 59A (104 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2,0 ml) en un vial reactor de microondas y se enjuagaron con argón. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 25M de Biotage, diclorometano + metanol 2-5 %, caudal de flujo 10 ml/min) para dar 51 mg (36 % del t.) del compuesto del título.  
20 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,16$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 472 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 470 (100)  $[M-H]^-$ .  
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,31-2,10 (m, 13H), 2,88-2,91 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Intermedio 64A**

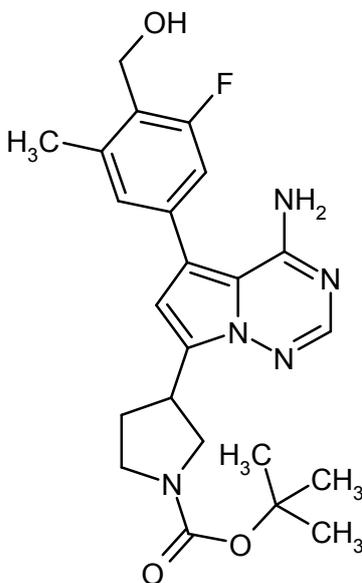
3-{4-amino-5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 El Intermedio 31A (120 mg, 0,30 mmol) y el Intermedio 57A (97 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2,0 ml) en un vial reactor de microondas y se enjuagaron con argón. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 25M de Biotage, diclorometano + metanol 2-5 %, caudal de flujo 10 ml/min) para dar 110 mg (71 % del t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 2,03$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 456 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 454 (100)  $[M-H]^-$ .  
 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,31-2,11 (m, 13H), 2,42 (s, 3H), 2,88-2,91 (m, 2H), 3,17-3,30 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

**Intermedio 65A**

- 15 3-{4-amino-5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metilfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

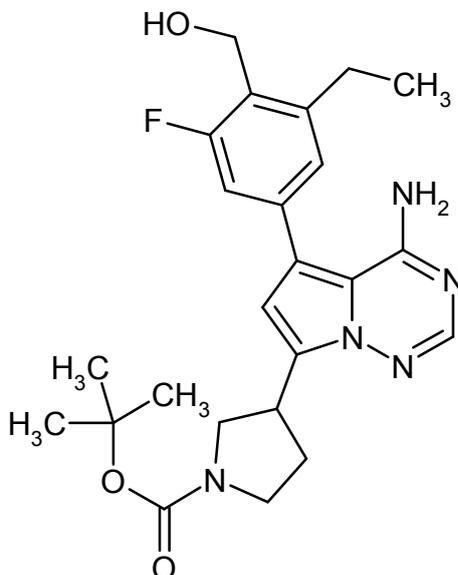


El material de partida 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio I).

- Se disolvió 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (2,2 ml) en un vial reactor de microondas y se enjuagaron con argón. Se añadieron el Intermedio 57A (100 mg, 0,38 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,03 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 25M de Biotage, diclorometano + metanol 2-5 %, caudal de flujo 10 ml/min) para dar 91 mg (54 % del t.) del compuesto del título.
- CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 2,00$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 442 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 440 (100)  $[M-H]^-$ .
- RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,41 (m, 9H), 2,00-2,48 (m, 2H), 3,29-3,53 (m, 3H), 3,71-3,90 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,99 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

### Intermedio 66A

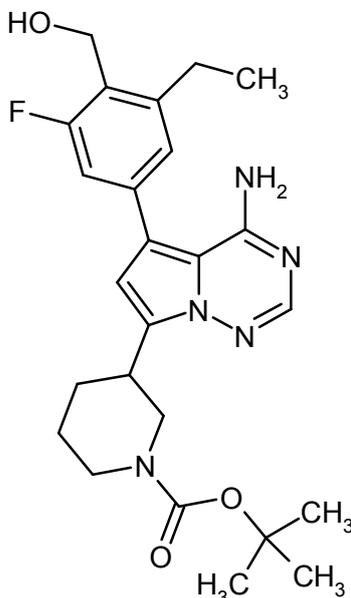
3-{4-amino-5-[3-etil-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}pirrolidin-1-carboxilato de *rac-tert*-butilo



- El material de partida 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio I).
- Se disolvieron 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (111 mg, 0,29 mmol), el Intermedio 58A (98 mg, 0,35 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,015 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2,3 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,53 ml) en un vial reactor de microondas. Después de la desgasificación durante 5 min usando argón, al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5). Rendimiento: 83 mg (63 % del t.).
- HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 1,61$  min;
- CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 1,02$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 456,4 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 454,4 (100)  $[M-H]^-$ .
- RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,1 (m, 1H), 2,80 (q, 2H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,55 (d, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

**Intermedio 67A**

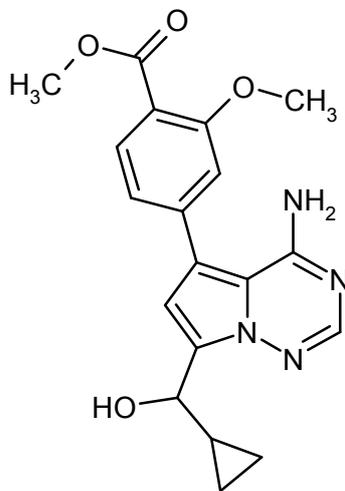
3-{4-amino-5-[3-etil-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



- 5 El Intermedio 31A (148 mg, 0,29 mmol), el Intermedio 58A (98 mg, 0,35 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo (2,3 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,67 ml) en un vial reactor de microondas. Después de la desgasificación durante 5 min usando argón, al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada
- 10 acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5). Rendimiento: 105 mg (76 % del t.).  
HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 1,71$  min;  
CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 1,08$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 470,4 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 468,4 (75)  $[M-H]^-$ .
- 15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (q, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,20-3,43 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,55 (d, 2H), 5,02 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

**Intermedio 68A**

4-{4-amino-7-[ciclopropil(hidroxi)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-2-metoxibenzoato de *rac*-metilo



20

El Intermedio 17A (250 mg, 0,88 mmol), ácido [3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil]borónico (223 mg, 1,06 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,088 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (5,5 ml) y una

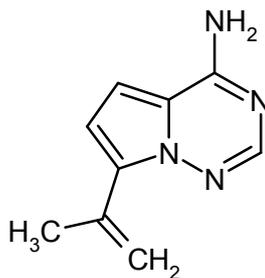
solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,32 ml) en argón y se calentaron a reflujo durante 16 h. Después, se añadió otra porción de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,088 mmol) y el calentamiento continuó durante otras 24 h. Después el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 7). Rendimiento: 130 mg (80 % de pureza, 32 % del t.).

5 CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,80$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 369,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 367,3 (75)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,41 (m, 3H), 0,49 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,68 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

#### Intermedio 69A

10 7-(Prop-1-en-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



El material de partida 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056170-A2 (Intermedio B).

15 En una atmósfera de argón, se disolvieron 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (426 mg, 2 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 2,5 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (10 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, y se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (73 mg, 0,1 mmol). Después de la agitación a 90 °C durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se añadió agua (10 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (puriFlash, Interchim, ciclohexano/acetato de etilo 1:1 a gradiente de acetato de etilo 100 %) para producir el producto del título como un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 304 mg (81 % del t.).

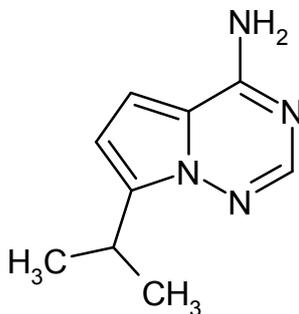
20 HPLC (procedimiento 10):  $T_r = 0,83$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,57$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 175,1 (100)  $[M+H]^+$ .

25 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,15 (s, 3H), 5,22 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

#### Intermedio 70A

7-Isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



30 El Intermedio 69A (149 mg, 0,86 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol y acetato de etilo (1:1, 40 ml) en argón. Se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 %, 9,1 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno a presión ambiente y temperatura ambiente. Después, el catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar 131 mg (80 % del t.) del compuesto del título como un sólido incoloro. Este producto se utilizó en la próxima etapa sintética sin purificación adicional.

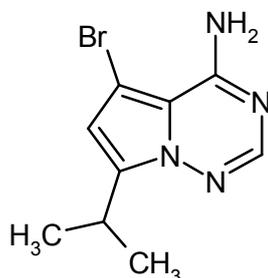
35 HPLC (procedimiento 10):  $T_r = 0,81$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,56$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 177,0 (100)  $[M+H]^+$ .

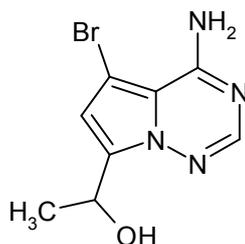
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,27 (d, 6H), 3,36 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

**Intermedio 71A**

5-Bromo-7-isopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



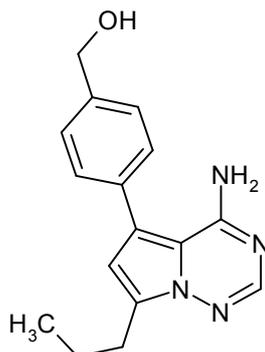
- 5 El Intermedio 70A (125 mg, 0,71 mmol) se disolvió en THF seco (21 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (81 mg, 0,28 mmol) en dos porciones iguales. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la adición de agua (20 ml) y la agitación adicional durante 20 min, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío. El producto en bruto obtenido de esta manera (209 mg, >100 % del t.) se utilizó en la próxima etapa sintética sin purificación adicional.
- 10 HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 1,35$  min.  
CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,91$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 257,0 (100)  $[M+H]^+$ .

**Intermedio 72A***rac*-1-(4-Amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)etanol

- 15 El Intermedio 16A (500 mg, 1,66 mmol) se suspendió en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de bromuro de metil magnesio (3 N en éter de dietilo, 1,7 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir 235 mg (46 % del t.) del producto del título que se utilizó en la próxima etapa sintética sin purificación adicional.
- 20 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 0,73$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 259,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 257,1 (100)  $[M-H]^-$ .  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,41 (d, 3H), 5,16 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

**Ejemplos de Preparación:**25 **Ejemplo 1**

[4-(4-Amino-7-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]metanol



El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 11A (100 mg, 0,39 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (60 mg, 0,39 mmol). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 33 mg (30 % del t.).

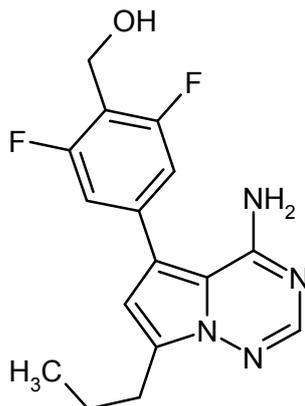
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,47$  min; HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,78$  min;

5 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,91$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 283,2 (100)  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,97 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,71 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 7,89 (s, 1H).

### Ejemplo 2

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



10

El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 2 a partir del Intermedio 11A (118 mg, 0,46 mmol) y (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (108 mg, 0,49 mmol). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 59 mg (40 % del t.).

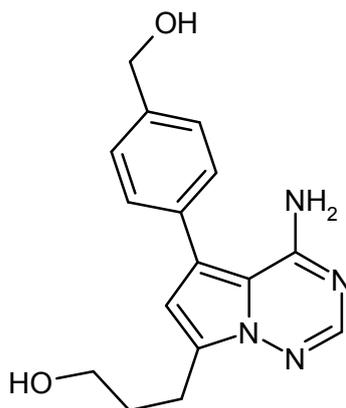
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,94$  min;

15 CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,47$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 319,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 317,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,95 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,26 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).

### Ejemplo 3

20 3-{4-Amino-5-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}propan-1-ol



El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 10A (100 mg, 0,37 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (67 mg, 0,44 mmol, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 73 mg (66 % del t.) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

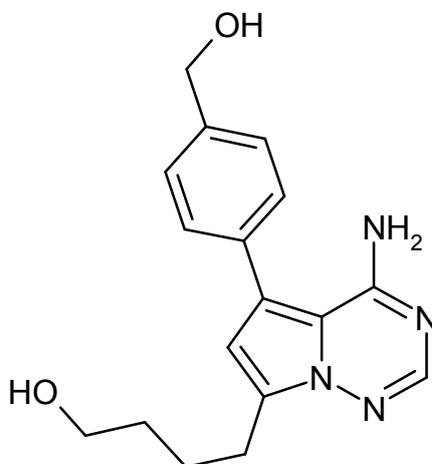
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 2,91$  min; HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,14$  min;

25 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,60$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 299,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 297,4 (100)  $[M-H]^-$ .

30 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,84 (m, 2H), 2,95 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 8,03 (s, 1H).

**Ejemplo 4**

4-{4-Amino-5-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]butan-1-ol



5 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 14A (75 mg, 0,26 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (48 mg, 0,32 mmol). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 66 mg (80 % del t.).

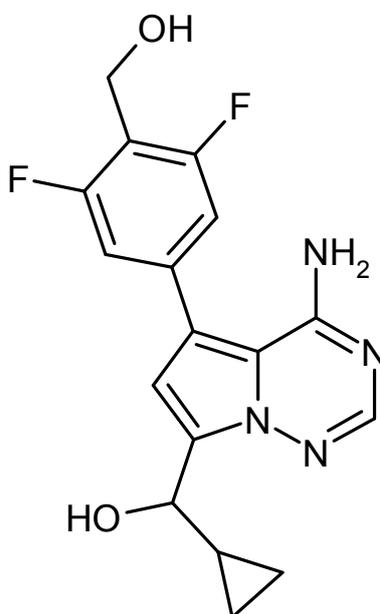
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,28$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,68$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 313,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 311,2 (100)  $[M-H]^-$ .

10 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,48-1,51 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 2,91 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,42 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 8,03 (s, 1H).

**Ejemplo 5**

4-{4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il](ciclopropil)metanol



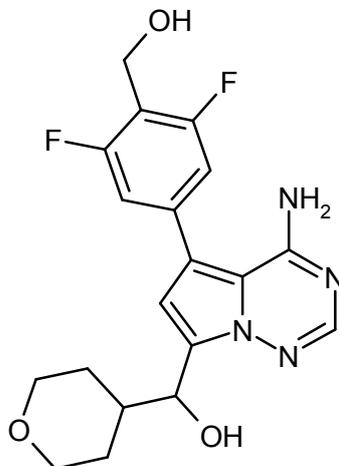
15 El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 17A (125 mg, 0,44 mmol) y el Intermedio 2A (114 mg, 0,53 mmol) por el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 73 mg (48 % del t.).

CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,09$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 347,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 345,3 (100)  $[M-H]^-$ .

20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,39 (m, 3H), 0,48 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 6**

{4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol



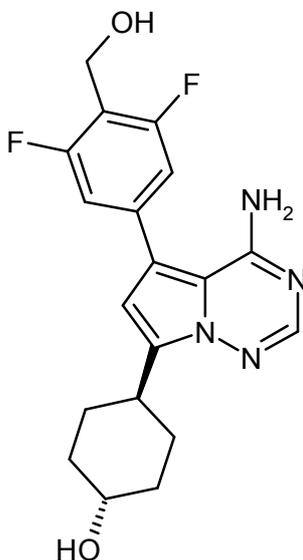
5 El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 18A (200 mg, 0,61 mmol) y el Intermedio 2A (158 mg, 0,73 mmol) por el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 125 mg (52 % del t.).

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,29$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 391,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 389,0 (100)  $[M-H]^-$ .

10 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,24 (a, d, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,68 (a, d, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,95 (a, d, 1H), 5,28 (a, 1H), 5,33 (a, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,93 (s, 1H).

**Ejemplo 7**

*trans*-4-{4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}ciclohexanol



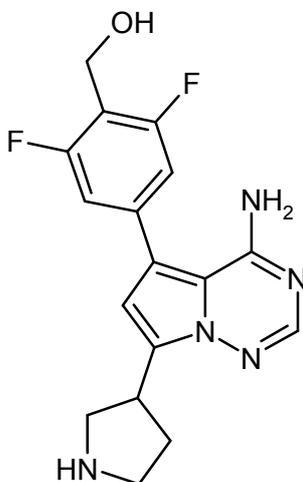
15 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 24A (323 mg, 85 % de pureza, 0,88 mmol) y el Intermedio 1A (286 mg, 1,06 mmol, 1,2 equiv.). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo en primer lugar por cromatografía ultrarrápida (cartucho empacado de sílice de Biotage, eluyente diclorometano/metanol 95:5). Se llevó a cabo una purificación adicional por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 72 mg (21 % del t.).

20 HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,37$  min; CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 1,01$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 375,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 373,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,32 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,04 (tt, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 5,26 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).

**Ejemplo 8**

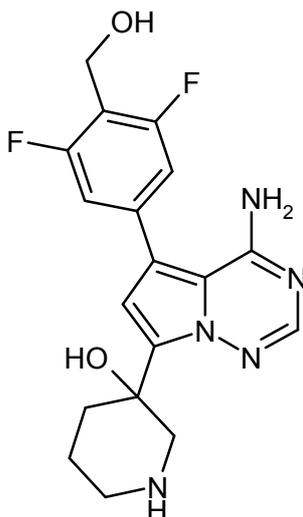
*rac*-{4-[4-Amino-7-(pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol



- 5 El Intermedio 51A (67 mg, 0,15 mmol) se disolvió en una solución al 30 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min, después, todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de esta manera se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación para dar 21 mg (41 % del t.) del compuesto del título.
- 10 HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2,96$  min;  
 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,34$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 346,1 (20)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 344,2 (100)  $[M-H]^-$ .  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,94 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,00-3,16 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,22 (s a, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 9**

*rac*-3-{4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-3-ol



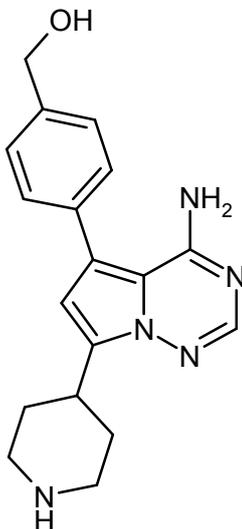
- 20 El Intermedio 52A (46 mg, 0,10 mmol) se disolvió en una solución al 30 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después, todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de esta manera se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación para dar 20 mg (55 % del t.) del compuesto del título.
- 25 HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 2,94$  min;  
 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,01$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 358,1 (100)  $[M-H_2O+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) =

374,1 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1,48 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,40-2,69 (m, 2H), 2,92 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 5,26 (t, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

### Ejemplo 10

5 {4-[4-Amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}metanol



El Intermedio 53A (324 mg, 0,77 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió otra porción de ácido trifluoroacético (1,5 ml), y la agitación continuó hasta que HPLC (procedimiento 1) indicó la conversión completa del material de partida.

10 Después, todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 1) para dar 226 mg (91 % del t.) del compuesto del título.

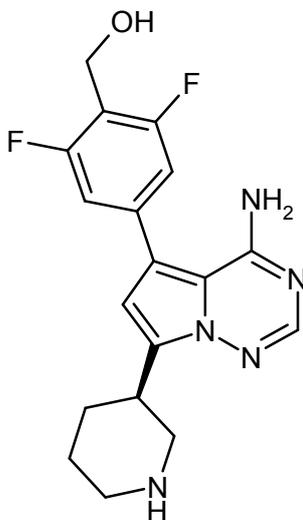
HPLC (procedimiento 1): *T<sub>r</sub>* = 3,37 min; HPLC (procedimiento 2): *T<sub>r</sub>* = 2,90 min;

CL-EM (procedimiento 4): *T<sub>r</sub>* = 0,90 min; EM (IENpos): *m/z* (%) = 324,1 (75) [M+H]<sup>+</sup>, EM (IENneg): *m/z* (%) = 322,2 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1,79-1,95 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,43 (s, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,39-8,50 (m, 1H), 8,65-8,69 (m, 1H).

### Ejemplo 11

(4-[4-Amino-7-[(3*R*)-piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil)metanol



20 El Intermedio 55A (35 mg, 0,08 mmol) se disolvió en una solución al 30 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después, todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de

esta manera se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación para dar 18 mg (66 % del t.) del compuesto del título.

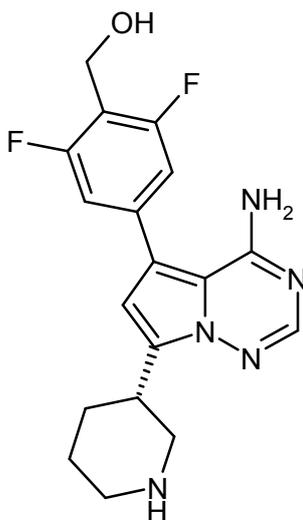
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,10$  min;

5 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,55$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 360,2 (20)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 358,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,67 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,41 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 5,29 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).  $[\alpha]_{589}^{20} = +16,8^\circ$  (c = 0,515, metanol).

### Ejemplo 12

10 (4-[4-Amino-7-[(3S)-piperidin-3-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil)metanol

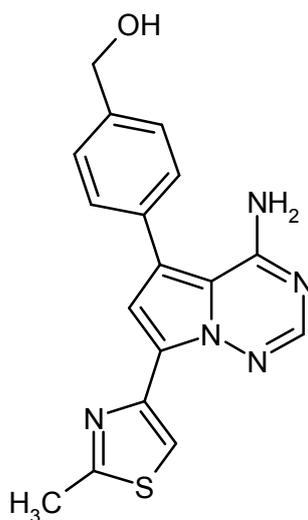


El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 56A (19 mg, 0,04 mmol) por el mismo procedimiento que se describe para la conversión del Intermedio 55A al Ejemplo 11. Rendimiento: 12 mg (81 % del t.).

Los datos de HPLC, CL-EM y RMN  $^1H$  fueron idénticos a los mostrados para el Ejemplo 11.

15 **Ejemplo 13**

{4-[4-Amino-7-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}metanol



20 El Intermedio 33A (60 mg, 0,21 mmol) y tioacetamida (15 mg, 0,20 mmol, 0,95 equiv.) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a reflujo durante 4,5 h. Después del enfriamiento, se añadieron ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (38 mg, 0,25 mmol, 1,2 equiv.), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (59 mg, 0,07 mmol, 0,25 equiv.) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,4 ml). La mezcla se agitó suavemente a 100 °C durante 16 h. Después, se añadió otra porción de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 0,1 equiv.), y la agitación a 100 °C

continuó durante otras 4 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 28 mg (40 % del t.) del compuesto del título en forma de cristales de color blanquecinos.

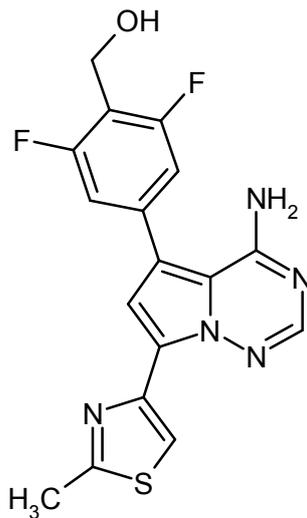
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,85$  min; HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,60$  min;

5 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,94$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 338,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 336,1 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,73 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

#### Ejemplo 14

10 {4-[4-Amino-7-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol



El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 34A (75 mg, 0,24 mmol) y el Intermedio 1A (78 mg, 0,29 mmol, 1,2 equiv.). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 27 mg (30 % del t.).

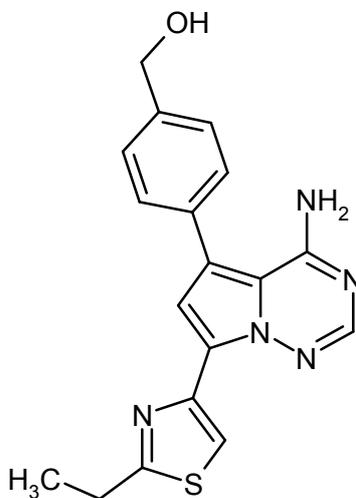
15 HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,79$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,03$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 374,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 372,2 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,72 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

#### Ejemplo 15

20 {4-[4-Amino-7-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}metanol



El Intermedio 35A (91 mg, 0,28 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (51 mg, 0,34 mmol, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 68 mg (69 % del t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

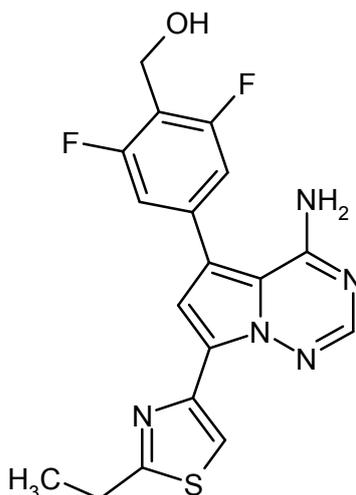
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,73$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,05$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 352,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 350,3 (100)  $[M-H]^-$ .

5 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 3,06 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

### Ejemplo 16

{4-[4-Amino-7-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol



10 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 35A (34 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 1A (34 mg, 0,13 mmol, 1,2 equiv.). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 16 mg (40 % del t.).

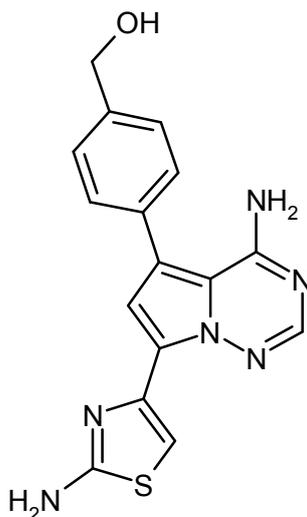
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 4,04$  min;

CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,15$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 388,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 386,1 (100)  $[M-H]^-$ .

15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,38 (t, 3H), 3,06 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

### Ejemplo 17

{4-[4-Amino-7-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}metanol



20 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento sintético general 1 a partir del Intermedio 36A (55 mg, 0,18 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (32 mg, 0,21 mmol). La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento 2). Rendimiento: 29 mg (49 % del t.).

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,03$  min;

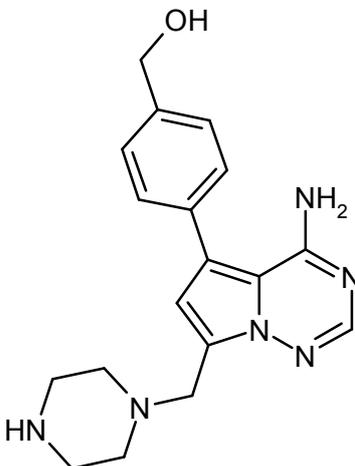
CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,21$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 339,1 (30)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 337,1

(100) [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 4,58 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

### Ejemplo 18

5 {4-[4-Amino-7-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}metanol



10 El Intermedio 37A (200 mg, 0,49 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (90 mg, 0,59 mmol, 1,2 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (4,0 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,0 ml) en un vial reactor de microondas. Al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada y la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró sobre un lecho de Celite que se aclaró con 1,4-dioxano para eluir todo el material orgánico. El filtrado combinado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 1) para dar 75 mg (45 % del t.) del compuesto del título.

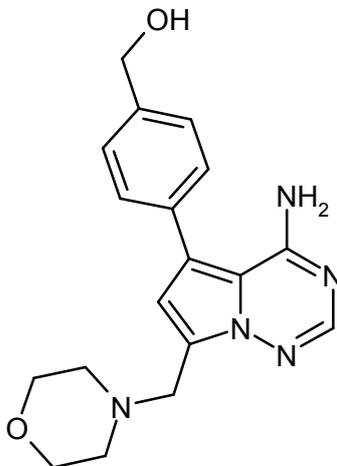
HPLC (procedimiento 1): T<sub>r</sub> = 2,85 min;

15 CL-EM (procedimiento 4): T<sub>r</sub> = 0,93 min; EM (IENpos): m/z (%) = 339,1 (30) [M+H]<sup>+</sup>, EM (IENneg): m/z (%) = 337,2 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 2,38 (s a, 4H), 2,63 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,26 (s a, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,90 (s, 1H).

### Ejemplo 19

20 {4-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}metanol



25 El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 38A (200 mg, 0,64 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (116 mg, 0,77 mmol, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El material obtenido de esta manera se disolvió en unos pocos mililitros de una mezcla de acetonitrilo y agua, se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y la mezcla se agitó durante 10 min. Durante este tiempo, el compuesto del título precipitó. Los

cristales se aislaron por filtración y se secaron al vacío para dar 95 mg (49 % del t.) de un sólido incoloro.

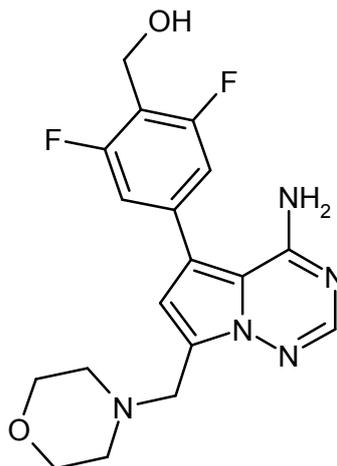
HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 3,21$  min;

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,93$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 340 (1)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 338,2 (100)  $[M-H]^-$ .

- 5 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,47 (m, 4H), 3,31 (s, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,82 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 5,22 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 7,90 (s, 1H).

### Ejemplo 20

{4-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol



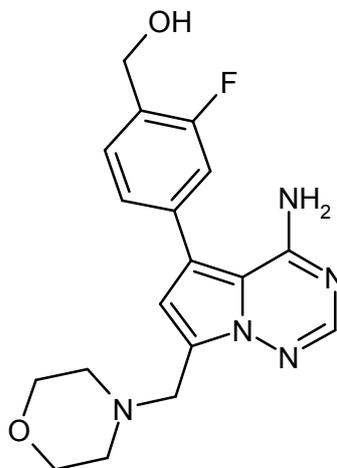
- 10 A una solución del Intermedio 40A (110 mg, 0,22 mmol) en THF (2,2 ml) se le añadieron 0,45 ml (0,45 mmol) de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (TBAF) en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en 3 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El precipitado resultante se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de metanol y se secó al vacío para dar 68 mg (81 % del t.) del compuesto del título.

- 15 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,03$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 376,0 (80)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 374,1 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,45 (m a, 4H), 3,56 (t, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 5,27 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

### Ejemplo 21

- 20 {4-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}metanol



- 25 A una suspensión del Intermedio 41A (65,0 mg, 0,17 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadieron 0,2 ml (0,2 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se inactivó con agua y después se purificó directamente por HPLC preparativa (procedimiento 3) para dar 35 mg (58 % del t.) del compuesto del título.

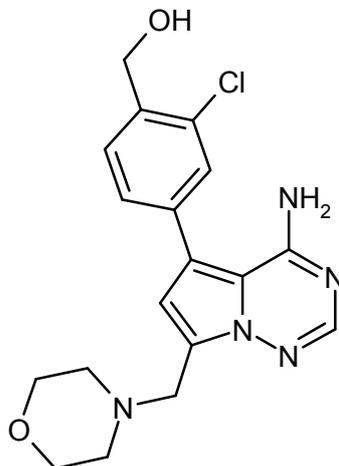
CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,98$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 358,1 (20)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 356,2

(100) [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 2,46 (m a, 4H), 3,56 (t, 4H), 3,83 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 5,32 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,27 (dd, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,94 (s, 1H).

### Ejemplo 22

5 {4-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-clorofenil}metanol



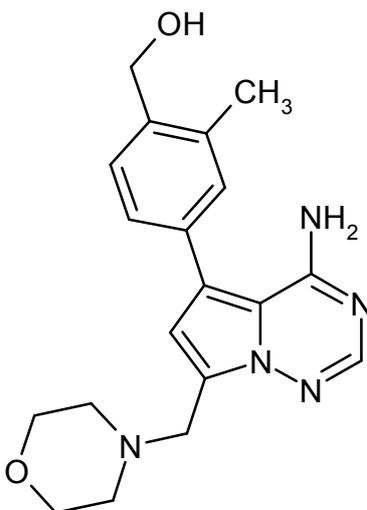
10 El Intermedio 39A (200 mg, 0,56 mmol), el Intermedio 3A (112 mg, 0,51 mmol) y *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (4,0 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,0 ml) en un vial reactor de microondas. Al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada y la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3) para dar 48 mg (23 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 6): T<sub>r</sub> = 0,53 min; EM (IENpos): m/z (%) = 374,1 (80) [M+H]<sup>+</sup>, EM (IENneg): m/z (%) = 372,2 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 2,46 (m a, 4H), 3,56 (t, 4H), 3,83 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 5,45 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,94 (s, 1H).

### Ejemplo 23

{4-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metilfenil}metanol



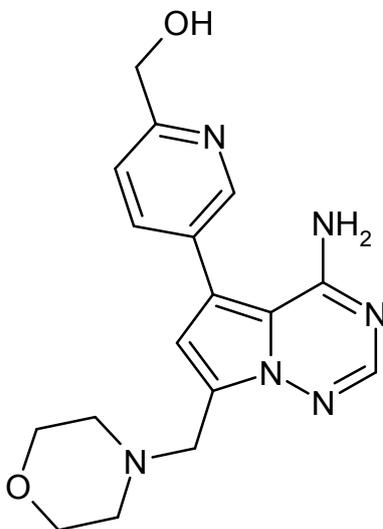
20 En analogía a la preparación del Ejemplo 28, se hizo reaccionar el Intermedio 39A (200 mg, 0,56 mmol) con el Intermedio 4A (102 mg, 0,51 mmol) para dar 9 mg (5 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): T<sub>r</sub> = 1,00 min; EM (IENpos): m/z (%) = 354,3 (10) [M+H]<sup>+</sup>, EM (IENneg): m/z (%) = 372,2 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 2,30 (s, 3H), 2,45 (m a, 4H), 3,56 (t, 4H), 3,83 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 5,13 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,91 (s, 1H).

**Ejemplo 24**

{5-[4-Amino-7-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]piridin-2-il}metanol



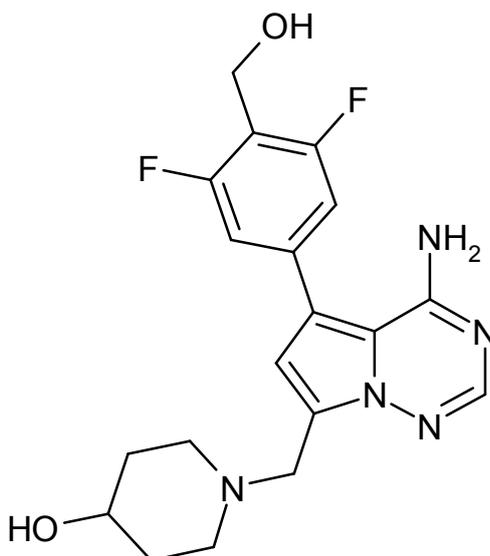
El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 38A (200 mg, 0,64 mmol) y el Intermedio 6A (147 mg, 0,96 mmol) por el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 4). Las impurezas restantes se retiraron por la suspensión del producto en acetonitrilo (2 ml) y la recolección del sólido restante por filtración. Rendimiento: 27 mg (12 % del t.).

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,78$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 341 (10)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 339,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,46 (m a, 4H), 3,56 (t, 4H), 3,84 (s, 2H), 4,62 (d, 2H), 5,46 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).

**Ejemplo 25**

1-({4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metil)piperidin-4-ol



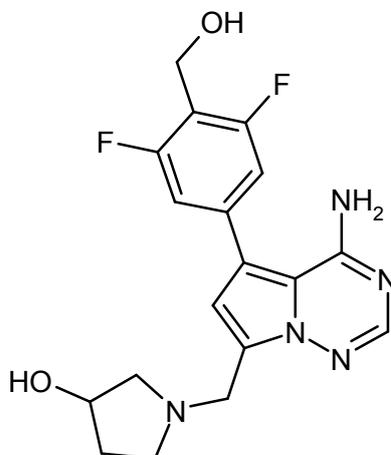
El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 45A (200 mg, 0,61 mmol) y el Intermedio 2A (159 mg, 0,74 mmol) por el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 103 mg (43 % del t.).

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,98$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 390,1 (60)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 388,2 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,36 (m a, 2H), 1,68 (m a, 2H), 2,12 (m a, 2H), 2,75 (m a, 2H), 3,41 (m a, 1H), 3,79 (s, 2H), 4,51 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 5,27 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

**Ejemplo 26**

1-({4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metil)pirrolidin-3-ol



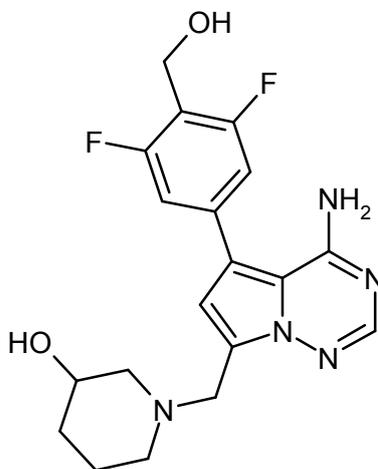
5 El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermedio 47A (110 mg, 0,35 mmol) y el Intermedio 2A (91,3 mg, 0,42 mmol) por el procedimiento sintético general 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 69 mg (52 % del t.).

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,25$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 376,1 (20)  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,54 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,43 (a, d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,93 (dd, 2H), 4,18 (a, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 5,27 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

10 **Ejemplo 27**

1-({4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}metil)piperidin-3-ol



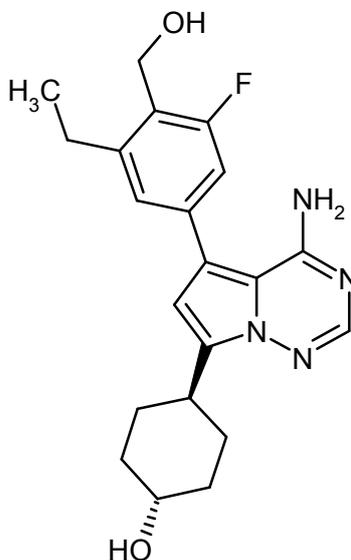
15 A una solución del Intermedio 50A (150 mg, 0,30 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadieron 0,60 ml (0,60 mmol) de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (TBAF) en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 3) para dar 65 mg (56 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7):  $T_r = 0,33$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 390,3 (100)  $[M+H]^+$ .

20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,02 (m a, 1H), 1,40 (m a, 1H), 1,60 (m a, 1H), 1,77 (m a, 2H), 1,95 (m a, 1H), 2,73 (m a, 1H), 2,88 (m a, 1H), 3,43 (m a, 1H), 3,83 (m a, 2H), 4,54 (a, d, 3H), 5,27 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

**Ejemplo 28**

*trans*-4-{4-Amino-5-[3-etil-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}ciclohexanol



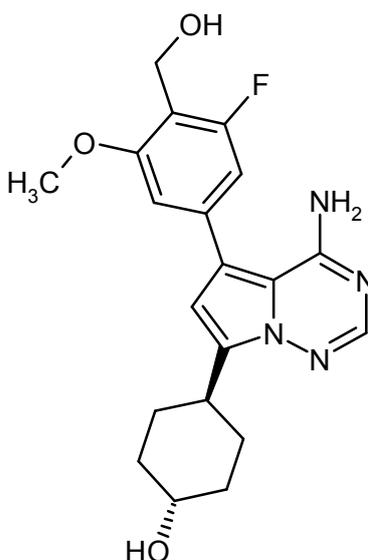
5 El Intermedio 24A (120 mg, 0,39 mmol) y el Intermedio 58A (130 mg, 0,46 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (3,0 ml) en un vial reactor de microondas y se enjuagaron con argón. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 0,02 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,7 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 36 mg (23 % del t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,82$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 385 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 383 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,24 (t, 3H), 1,28-1,38 (m, 2H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,82 (q, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

**15 Ejemplo 29**

*trans*-4-{4-Amino-5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}ciclohexanol



20 El Intermedio 24A (120 mg, 0,39 mmol) y el Intermedio 59A (163 mg, 80 % de pureza, 0,46 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2,0 ml) en un vial reactor de microondas y se lavaron con argón. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (45 mg, 0,04 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento,

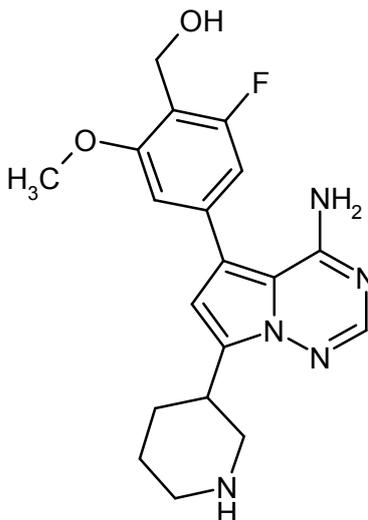
la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 6 mg (4 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,36$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 387 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 385 (100)  $[M-H]^-$ .

- 5 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,24-1,33 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,48 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

### Ejemplo 30

{4-[4-Amino-7-(piperidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluoro-6-metoxifenil}metanol



10

El Intermedio 63A (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en una solución al 30 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después todos los volátiles se retiraron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de esta manera se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación para dar 30 mg (76 % del t.) del compuesto del título.

15

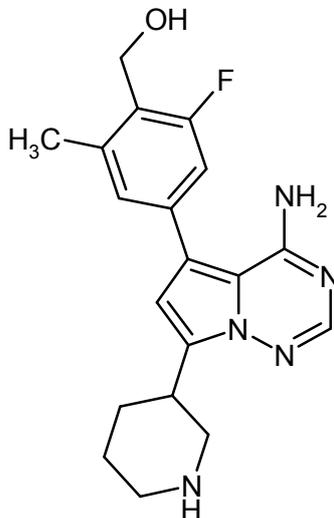
CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 0,59$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 372 (10)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 370 (100)  $[M-H]^-$ .

20

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,50-2,08 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 3,17-3,30 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

### Ejemplo 31

{4-[4-Amino-7-(piperidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluoro-6-metilfenil}metanol



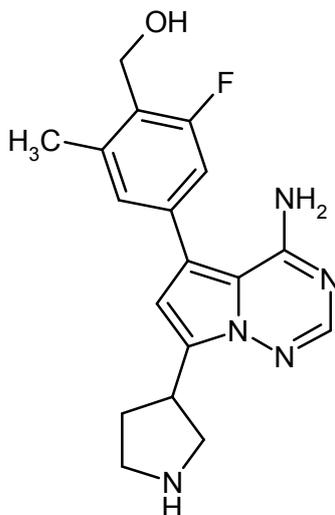
El Intermedio 64A (110 mg, 0,21 mmol) se disolvió en una solución al 30 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después todos los volátiles se retiraron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de esta manera se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación para dar 59 mg (78 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,10$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 356 (40)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 354 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,44-2,08 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,17-3,27 (m, 3H), 4,53 (m, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

### Ejemplo 32

{4-[4-Amino-7-(pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluoro-6-metilfenil}metanol



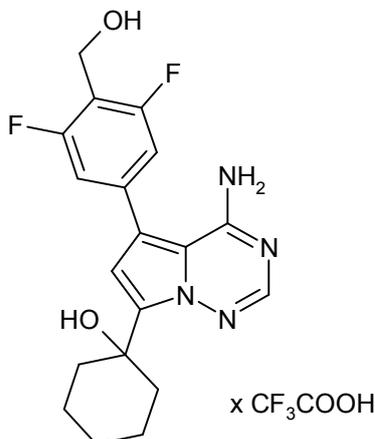
El Intermedio 65A (90 mg, 0,17 mmol) se disolvió en una solución al 30 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después todos los volátiles se retiraron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de esta manera se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación para dar 27 mg (47 % del t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,03$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 342 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 340 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,80-2,21 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,85-3,02 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

### Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 1-{4-amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}ciclohexanol



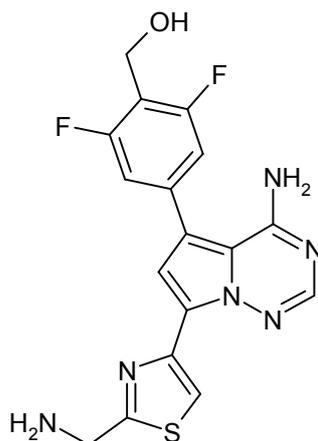
El Intermedio 61A (95 mg, 0,31 mmol) y el Intermedio 1A (87 mg, 0,32 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 ml) en un recipiente reactor de microondas y se enjuagaron con argón. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,03 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar 6 mg (4 % del t.) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 6):  $T_r = 1,05$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 375 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 373 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20-1,33 (m, 1H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 5H), 2,17-2,28 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

#### 10 Ejemplo 34

(4-{4-Amino-7-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol



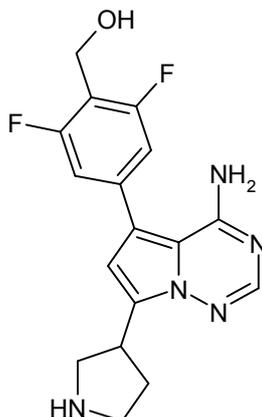
El Intermedio 62A (67 mg, 0,16 mmol), el Intermedio 1A (51 mg, 0,19 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,02 mmol) y una solución ac. de carbonato de sodio 2,0 M (0,94 ml) se disolvieron en 1,4-dioxano (2,50 ml) en un vial reactor de microondas. Al vial se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con acetonitrilo y se trató con éter de dietilo. El precipitado resultante se recogió y purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2). El producto obtenido de esta manera (15 mg) se trató posteriormente con una solución al 20 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (2 ml) durante 20 min. Los volátiles se retiraron por destilación, y el residuo se trató con una solución concentrada acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación para dar el compuesto del título (10 mg, 13 % del t.) como un sólido incoloro.

15 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,12$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 389 (25)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 387 (100)  $[M-H]^-$ .

20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4,24 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 5,30 (t, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

#### Ejemplo 35

*ent*-{4-[4-Amino-7-(pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol (*enantiómero 1*)



El compuesto del título se obtuvo por la separación del Ejemplo racémico 8 (54 mg) usando HPLC quiral preparativa [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 35:65; caudal de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm]. Rendimiento: 12,5 mg.

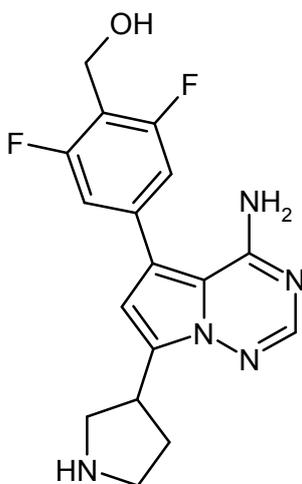
5 HPLC quiral analítica [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50 + dietilamina 0,2 %; caudal de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]:  $T_r$  = 9.452 min, e.e. >99 %.

HPLC (procedimiento 9):  $T_r$  = 0,70 min;

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r$  = 0,42 min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 346,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 344,0 (100)  $[M-H]^-$ .

### 10 Ejemplo 36

*ent*-{4-[4-Amino-7-(pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol (*enantiómero 2*)



15 El compuesto del título se obtuvo por la separación del Ejemplo racémico 8 (54 mg) usando HPLC quiral preparativa [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 35:65; caudal de flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm]. Rendimiento: 14 mg.

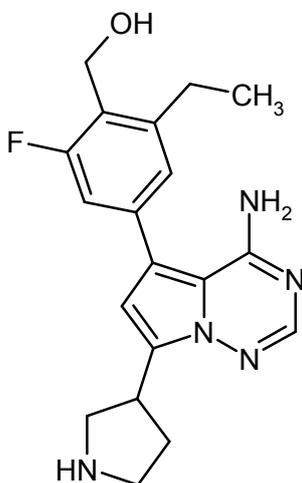
HPLC quiral analítica [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50 + dietilamina 0,2 %; caudal de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]:  $T_r$  = 13,695 min, e.e. >99 %.

HPLC (procedimiento 9):  $T_r$  = 0,71 min;

20 CL-EM (procedimiento 10):  $T_r$  = 0,42 min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 346,1 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 344,0 (100)  $[M-H]^-$ .

### Ejemplo 37

*rac*-{4-[4-Amino-7-(pirrolidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-etil-6-fluorofenil}metanol



El Intermedio 66A (72 mg, 0,158 mmol) se disolvió en diclorometano (3,8 ml) a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, después todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 6). Las fracciones combinadas que contenían producto se ajustaron a pH básico usando una solución saturada acuosa de carbonato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró por destilación para dar 31 mg (56 % del t.) del compuesto del título.

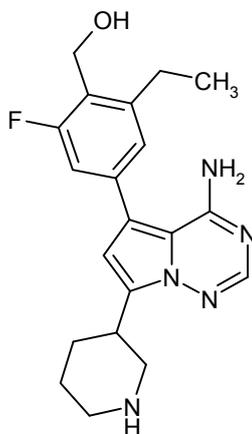
HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 0,81$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,55$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 356,3 (50)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 354,2 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,23 (t, 3H), 1,84-2,24 (m, 1H), 2,81 (q, 2H), 2,80-2,99 (m, 1H), 3,00-3,72 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

### Ejemplo 38

*rac*-{4-[4-Amino-7-(piperidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-etil-6-fluorofenil}metanol



El Intermedio 67A (108 mg, 0,230 mmol) se disolvió en diclorometano (5,2 ml) a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, después, todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 6). Las fracciones combinadas que contenían producto se ajustaron a pH básico usando una solución saturada acuosa de carbonato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación para dar 83 mg (85 % del t.) del compuesto del título.

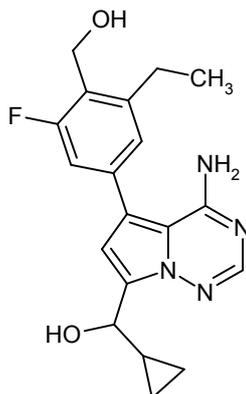
HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 0,81$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,58$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 370,3 (50)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 368,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (t, 3H), 1,51-1,72 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,51-2,65 (m, 2H), 2,81 (q, 2H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).

### Ejemplo 39

*rac*-{4-Amino-5-[3-etil-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}(ciclopropil)metanol



El Intermedio 17A (83 mg, 0,29 mmol), el Intermedio 58A (98 mg, 0,35 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo (2,3 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,53 ml) en un vial reactor de microondas. Después de la desgasificación durante 5 min usando argón, al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 63 mg (61 % del t.).

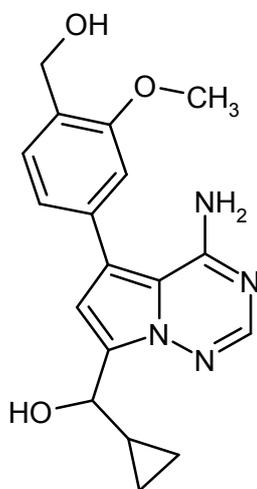
HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 1,13$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,78$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 357,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 355,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,39 (m, 3H), 0,48 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 2,81 (q, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

#### Ejemplo 40

15 *rac*-{4-Amino-5-[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}(ciclopropil)metanol

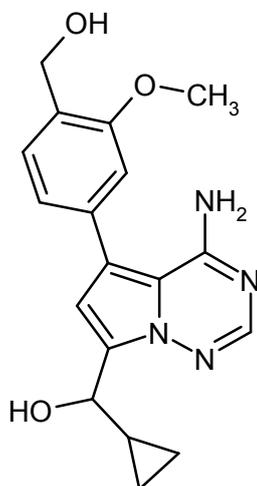


El Intermedio 68A (130 mg, 0,353 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6,9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en dietiléter, 0,78 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 8) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 63 mg (51 % del t.).

CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,62$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 341,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 339,1 (100)  $[M-H]^-$ .

#### Ejemplo 41

25 *ent*-4-Amino-5-[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}(ciclopropil)metanol (*enantiómero 1*)

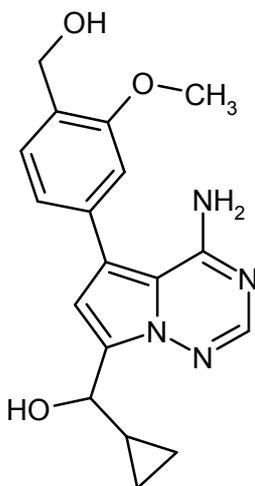


El compuesto del título se obtuvo por la separación del Ejemplo racémico 40 (63 mg) usando HPLC quiral preparativa [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/metanol 85:15; caudal de flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. Rendimiento: 17 mg.

- 5 HPLC quiral analítica [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/metanol 85:15; caudal de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]:  $T_r$  = 4.76 min, e.e. >99 %.  
 CL-EM (procedimiento 10):  $T_r$  = 0,67 min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 341,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 339,1 (100)  $[M-H]^-$ .  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,40 (m, 3H), 0,48 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,07 (t, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,89 (s, 1H).

## 10 Ejemplo 42

*ent*-4-Amino-5-[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il](ciclopropil)metanol (*enantiómero 2*)

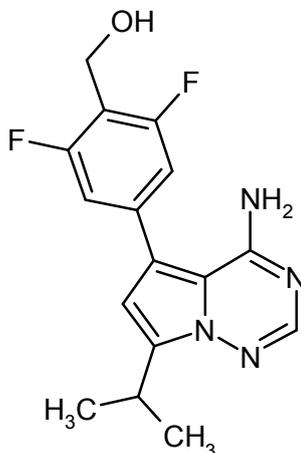


- 15 El compuesto del título se obtuvo por la separación del Ejemplo racémico 40 (63 mg) usando HPLC quiral preparativa [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/metanol 85:15; caudal de flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. Rendimiento: 25 mg.

- HPLC quiral analítica [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/metanol 85:15; caudal de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]:  $T_r$  = 6,37 min, e.e. >99 %.  
 CL-EM (procedimiento 10):  $T_r$  = 0,67 min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 341,2 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 339,1 (100)  $[M-H]^-$ .  
 20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 0,40 (m, 3H), 0,48 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,07 (t, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,89 (s, 1H).

## Ejemplo 43

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



- 25 El Intermedio 71A (181 mg, 0,709 mmol), el Intermedio 1A (239 mg, 0,887 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)

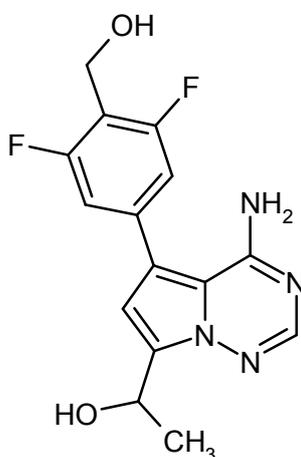
(41 mg, 0,035 mmol) se disolvieron en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (12,5 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,42 ml) en un vial reactor de microondas. Al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y con salmuera (10 ml c/u). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (puriFlash, Interchim, ciclohexano/acetato de etilo 1:1 a gradiente de acetato de etilo al 100 %) seguido por HPLC preparativa (procedimiento 6). Las fracciones que contenían producto se combinaron y ajustaron a pH básico usando una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. El disolvente de acetonitrilo se retiró, y el producto precipitado se recogió por filtración. Rendimiento: 69 mg (31 % del t.).

HPLC (procedimiento 9):  $T_r = 1,35$  min;  
 CL-EM (procedimiento 10):  $T_r = 0,90$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 319,0 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 317,0 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,30 (d, 6H), 3,42 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

#### Ejemplo 44

*rac*-1-[4-Amino-5-[3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]etanol



El Intermedio 72A (230 mg, 0,743 mmol), el Intermedio 2A (192 mg, 0,89 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (86 mg, 0,074 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (4,6 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,16 ml) en un vial reactor de microondas. Al recipiente de reacción se le colocó una tapa engastada, y la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 h en un dispositivo de microondas de modo único. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 8) para producir 48 mg de material que se purificó en forma adicional por HPLC preparativa (procedimiento 9). Rendimiento: 11 mg (4,6 % del t.).

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 0,89$  min; EM (IENpos):  $m/z$  (%) = 321,3 (100)  $[M+H]^+$ , EM (IENneg):  $m/z$  (%) = 319,3 (100)  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,47 (d, 3H), 4,54 (m, 2H), 5,16-5,39 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

#### 30 B. Evaluación de la Actividad Biológica

##### Abreviaturas y Acrónimos:

ATCC	Recolección de Cultivos de Tipo Americana
ATP	trifosfato de adenosina
Bq	Bequerel
BrdU	5-bromo-2-desoxiuridina
BSA	albúmina de suero bovino
CHO	ovario de hámster chino
cpm	recuentos por minuto
Ct	umbral del ciclo
DMEM/F12	medio de Eagle modificado por Dulbecco / medio F12 de Ham (1:1)
DMSO	sulfóxido de dimetilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
DTT	ditiotreitól
EDTA	ácido etilendiamino-tetraacético

ENGS MV	medio de cultivo celular endotelial microvascular
FAM	carboxifluoresceína éster de succinimidilo
FCS	suero fetal bovino
hBMP9	factor 9 morfogénico óseo humano
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
HMVEC	células endoteliales microvasculares humanas
HPMC	hidroxipropil metil celulosa
HTRF	fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
HUVEC	células endoteliales vasculares humanas
[I]	concentración del inhibidor
CI <sub>50</sub>	concentración con un efecto inhibitorio del 50 %
LDH	lactato deshidrogenasa
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
NADH	dinucleótido de nicotinamida adenina
Nonidet P40	4-etilfenoxi-poli(etilenglicol)éter ( <i>n</i> = 11)
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PE	polietileno
PEG	polietilenglicol
PK	piruvato quinasa
p.o.	<i>per os</i>
PCRq	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
ARN	ácido ribonucleico
tampón RTL	tampón de lisis RNeasy
Núm. de ID SEQ	número de identidad de secuencia
SFM	medio libre de suero
TAMRA	carboxitetrametilrodamina
Tris	2-amino-2-hidroximetilpropan-1,3-diol
Triton X-100	4- <i>terc</i> -octilfenoxi-poli(etilenglicol)éter ( <i>n</i> = 10)

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede lograrse a través de valoraciones *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse las siguientes valoraciones.

#### 5 **B-1a. Inhibición de enzimas *in vitro* usando centelleo de radiomarcado incorporado (valoración flashplate)**

Principio de prueba:

Se mezclan compuestos de prueba diluidos en DMSO con un sustrato / co-sustrato adecuado (en la presente:  $\alpha$ -caseína biotinilada y <sup>33</sup>P-ATP) en un tampón de valoración correspondiente. La adición de la enzima de interés (en la presente: ALK1 quinasa) inicia la reacción de la enzima. La incorporación catalizada por enzima del radiomarcado en el sustrato se mide por centelleo. El radiomarcado incorporado se separa del radiomarcado libre vía una unión específica del sustrato biotinilado a placas de microtitulación revestidas con estreptavidina (flashplates) y etapas de lavado concomitantes. La intensidad de la señal de centelleo (recuentos por minuto, cpm) es proporcional a la actividad de la enzima. La inhibición de enzimas da lugar a una reducción en la intensidad de la señal. Los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo se determinan por trazados de cpm-versus-[I].

15 Tampón de reacción:

El tampón de reacción contiene Tris 50 mM pH 8,0 (Sigma), MnCl<sub>2</sub> 1 mM (Sigma), Nonidet P40 0,01 % (Fluka), inhibidores de proteasa Complete EDTA-free 0,5 x (Roche; que contienen una mezcla de varios inhibidores de proteasa para la inhibición de serina y cisteína (pero no metalo-) proteasas; 1 comprimido contiene inhibidores de proteasa suficientes para un extracto de células de 50 ml; la concentración utilizada en esta valoración corresponde a 1 comprimido en 100 ml).

Otros tampones:

- 1.) Solución quelante: PBS de Dulbecco (PAA, Pasching, Austria), EDTA 25 mM (Sigma), ATP 25  $\mu$ M (Roche), Triton X-100 0,05 % (Sigma);
- 2.) Tampón de saturación: PBS de Dulbecco (PAA, Pasching, Austria), ATP 100  $\mu$ M (Roche), Triton X-100 0,2 % (Sigma);
- 3.) Tampón de lavado: PBS de Dulbecco (PAA, Pasching, Austria).

Solución de enzimas:

Se diluye solución patrón (35,7 ng/ $\mu$ l) de ALK1 (Invitrogen, Paisley, Reino Unido) a 4 ng/ $\mu$ l; la concentración final en

la reacción es de 1 ng/μl.

Solución de sustrato:

5 Se biotinila α-caseína desfosforilada (Sigma) de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pierce, Bonn, Alemania) lo que da lugar a una solución patrón de 61,6 μM. En resumen, se añade un reactivo de Sulfo-NHS-Biotina de EZ-Link® (sulfosuccinimidil-6-(biotinamido)hexanoato; Pierce, Bonn, Alemania) en una molaridad igual a α-caseína y se incuba sobre hielo durante 2 h. Después, el reactivo de biotina se elimina por diálisis (2 x 2 h y durante toda la noche).

10 Una solución 100 mM de ATP (Roche) fría (no marcada) se diluye a 1:100 antes de cada ensayo. Para la mezcla del sustrato, se diluye α-caseína a 2,22 μM dando lugar a una concentración final de α-caseína 1 μM en la reacción. Además, se añade ATP frío para dar una solución 1,11 μM que da lugar a una concentración final de 500 nM en la reacción.

Solución de ATP radiactivo:

La solución patrón (9,25 MBq/25 μl de <sup>33</sup>P-ATP; Perkin Elmer, Rodgau, Alemania) se diluye a 651,2 Bq/μl. Esto corresponde a una concentración final de 162,8 Bq/μl.

Solución de compuestos:

15 Se disuelven compuestos en DMSO 100 % (solución patrón 10 mM) y se diluyen a 2 mM. Se llevan a cabo diluciones adicionales por etapas a 1:3,16 en DMSO.

Protocolo por etapas:

20 Un volumen de 9 μl de una solución de sustrato se proporciona en cada pocillo de una placa de microtitulación de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Solingen, Alemania). Se añaden 1 μl de una solución de compuesto y 5 μl de la solución de ATP radiactivo. La reacción de enzimas comienza con la adición de 5 μl de una solución de enzimas. La mezcla se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se detiene por la adición de 10 μl de una solución quelante. Las *flashplates* de microtitulación de 384 pocillos (Perkin Elmer, Rodgau, Alemania) se saturan con 50 μl de tampón de saturación por pocillo durante al menos 60 minutos. Posteriormente, se descarta un volumen de 20 μl que se reemplaza con 20 μl de la mezcla de reacción de ALK1 detenida. La unión de sustrato biotinilado a la *flashplate* se permite durante la incubación durante toda la noche a temperatura ambiente. El sustrato unido se separa de los componentes no unidos a través de etapas de lavado repetidas (3 x 50 μl de tampón de lavado por pocillo). Finalmente, se añaden 50 μl de tampón de lavado, y la señal de centelleo (cpm) se mide en un contador adecuado (Perkin Elmer, Rodgau, Alemania).

30 Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos individuales de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Núm. de Ejemplo	CI <sub>50</sub> de ALK1 [nM]
1	2,0
2	2,8
3	4,0
4	1,0
5	1,3
6	40
7	2,0
8	4,4
9	5,7
10	8,0
11	1,9
12	5,9
13	4,0
14	5,3
15	60
16	2,6
17	2,0
18	80
19	19

(continuación)

Núm. de Ejemplo	CI <sub>50</sub> de ALK1 [nM]
20	30
21	25
22	17
23	30
24	140
25	65
26	30
27	70
28	170
29	1,0
30	2,0
31	4,0
32	4,0
33	15
34	4,1
40	3,2
41	3,5
42	1,2
43	1,9
44	3,8

**B-1b. Valoración de ALK1 quinasa (protocolo ProQinase)**

- 5 La actividad de la ALK1 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) quinasa se midió en una valoración radiométrica de ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania) usando  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP y caseína (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) como sustrato en FlashPlates™ PerkinElmer de 96 pocillos (Boston, MA, EE.UU.). Los compuestos se ensayaron en 10 concentraciones en el intervalo de  $1 \times 10^{-4}$  M a  $3 \times 10^{-9}$  M en un volumen total de 50  $\mu$ l con una concentración final de DMSO de 1 % c/u. Los componentes de valoración se mezclaron en el siguiente orden:
- 10 – 20  $\mu$ l de tampón de valoración (HEPES-NaOH 70 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, ortovanadato de sodio 2  $\mu$ M, DTT 1,2 mM);
- 5  $\mu$ l de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP (1,0  $\mu$ M en agua, aproximadamente  $6 \times 10^5$  cpm por pocillo);
- 5  $\mu$ l de una solución de compuesto de ensayo (en DMSO 10 %);
- Solución (mezcla 1:1) de 10  $\mu$ l de sustrato (200  $\mu$ g/ml, 1,0  $\mu$ g/50  $\mu$ l de concentración final) / enzima (4  $\mu$ g/ml, 20 ng/50  $\mu$ l = 5,5 nM de concentración final).
- 15 Las mezclas de reacción se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y se detuvieron por la adición de 50  $\mu$ l de ácido fosfórico 2 % (v/v). Las placas se aspiraron y lavaron dos veces con 200  $\mu$ l de cloruro de sodio 0,9 % (p/v). La incorporación de <sup>33</sup>P<sub>i</sub> se determinó con un contador de centelleos de microplacas (Microbeta, Wallac). Todas las valoraciones se llevaron a cabo usando un Sistema Central de BeckmanCoulter/SAGIAN™.
- 20 Los valores medios obtenidos a partir de la unión de sustrato no específico de ATP marcado se ajustaron como un nivel basal, mientras que se consideró que los valores medios medidos en ausencia de cualquier inhibidor reflejaban la actividad total de la ALK1 quinasa. La actividad basal (ba) se sustrajo del valor de la actividad total (fa) así como de los valores obtenidos a partir del compuesto de ensayo que contenía muestras (actividad del compuesto de ensayo, tca). La actividad residual en el último se calculó como sigue:
- $$\text{actividad residual (\%)} = 100 \times [(tca-ba)/(fa-ba)]$$
- 25 Las actividades residuales para cada concentración y los valores de CI<sub>50</sub> del compuesto se calcularon usando Quattro Workflow V3.1.0 (Quattro Research GmbH, Munich, Alemania). El modelo de ajuste para las determinaciones de la CI<sub>50</sub> fue "Respuesta sigmoideal (pendiente variable)" con parámetros "superiores" fijos al 100 % e "inferiores" al 0 %. El procedimiento de ajuste utilizado fue un ajuste por cuadrados mínimos.
- Los valores de CI<sub>50</sub> representativos a partir de esta valoración se enumeran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla2

Núm. de Ejemplo	CI <sub>50</sub> de ALK1 [nM]
7	6,7
11	3,0
28	124
35	6,9
36	21
37	< 3
Núm. de Ejemplo	CI <sub>50</sub> de ALK1 [nM]
38	4,0
39	5,7

### B-2a. Inducción del gen diana Smad7: valoración de células HMVEC y análisis de expresión TagMan

5 La activación de los receptores de ALK1 por BMP9 induce la vía de señalización Smad1/5 y potencia la expresión de genes diana Smad6, Smad7 e Id-1. Se determinó que la inducción de Smad7-ARNm en células endoteliales estimuladas por BMP9 monitorea la potencia celular de los inhibidores de la ALK1 quinasa.

10 Se sembraron células endoteliales microvasculares humanas (HMVECadult, Cell Systems, St. Katharinen) en medio MV ENGS completo con todos los suplementos (LifeLine Cell Technology) en placas con 96 pocillos con 10.000 células por pocillo. Después de 4 h de incubación a 37 °C y con CO<sub>2</sub> 7,5 % en una incubadora humidificada, el medio se reemplazó con medio mínimo (ENGS MV sin suplementos que contuvieran FCS 0,02 %). Después de 16 h, se añadieron compuestos de prueba o medio (controles) a los cultivos, seguido 30 min después por la adición de hBMP9 (R&D Systems). El medio se retiró 1 a 4 h después, las placas se lavaron cuidadosamente con una solución salina tamponada con fosfato, y las células se lisaron con 150 µl por pocillo de tampón RLT helado (Qiagen).

15 Se aisló ARN celular total con el protocolo del reactivo Trizol<sup>®</sup> de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Invitrogen, EE.UU.) y se trató con ADNsa I para eliminar la contaminación de ADN genómico.

Para la cuantificación relativa de la distribución del ARNm de hSmad7, el ARN total de cada muestra en primer lugar se transcribió en forma inversa usando el Sistema de Transcripción Inversa ImProm-II (Promega, EE.UU.) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El volumen final se ajustó a 200 µl con agua.

20 Para la cuantificación relativa del ARNm seleccionado, se utilizó el Sistema de Detección de Secuencia ABI 7900HT de Applied Bioscience de acuerdo con las especificaciones y los protocolos del fabricante. Las reacciones de PCR se ajustaron para cuantificar hSmad7- y el gen constitutivo L32-ARNm. Los cebadores directos e inversos y las sondas para hSmad7 y L32 se diseñaron usando el software ABI Primer Express<sup>™</sup> de Applied Bioscience y se sintetizaron por Eurogentec (Bélgica). La secuencia del cebador directo de hSmad7 fue: Cebador 1 (Núm. de ID SEQ 1). La secuencia del cebador inverso de hSmad7 fue: Cebador 2 (Núm. de ID SEQ 2). La sonda 1 (Núm. de ID SEQ 3), marcada con FAM como el tinte reportero y TAMRA como el inactivador, se utilizó como una sonda para hSmad7. La secuencia del cebador directo de L32 fue: Cebador 3 (Núm. de ID SEQ 4). La secuencia del cebador inverso de L32 fue: Cebador 4 (Núm. de ID SEQ 5). La sonda 2 (Núm. de ID SEQ 6), marcada con FAM como el tinte reportero y TAMRA como el inactivador, se utilizó como una sonda para L32.

#### Listado SEQ ID:

		5' a 3'
SEQ ID NO 1	cebador 1 de hSmad7 1 (cebador directo)	CCCTCCTTACTCCAGATACCC
SEQ ID NO 2	cebador 2 de hSmad7 (cebador inverso)	GGAGGAAGGCACAGCATCT
SEQ ID NO 3	sonda 1 de hSmad7	TTTTCTCAAACCAACTGCAGACTGTCC
SEQ ID NO 4	cebador 3 de L32 (cebador directo)	AAGTTCATCCGGCACCAGTC
SEQ ID NO 5	cebador 4 de L32 (cebador inverso)	TGGCCCTTGAATCTTCTACGA
SEQ ID NO 6	sonda 2 de L32	CCCAGAGGCATTGACAACAGGG

30 Los siguientes reactivos se prepararon en un total de 20 µl adicionados por pocillo: 1 x qPCR-MasterMix (Eurogentec, Bélgica) y cebadores directos e inversos de hSmad7 cada uno a 200 nM, sonda 1 de hSmad7 200 nM marcada con FAM/TAMRA (Núm. de ID SEQ 3), y 5 µl de plantilla de ADNc. En consecuencia, se preparó una segunda mezcla en un total de 20 µl usando la zona 2 de L32 marcada con FAM/TAMRA (Núm. de ID SEQ 6) y cebadores directos e inversos de L32 adicionados por pocillo en muestras paralelas.

35 Los parámetros de ciclación térmica fueron de 2 min a 50 °C, seguido por 10 min a 95 °C, seguido por 40 ciclos de fusión a 95 °C durante 15 seg y anillado/extensión a 60 °C durante 1 min.

Cálculo de la expresión relativa:

Los valores Ct (umbral del ciclo) se calcularon a partir del punto de giro de las curvas de cantidad del producto de PCR por el procedimiento  $\Delta\Delta Ct$  (delta-delta Ct):

$$\Delta Ct = C_{thSmad7} - C_{tL32}; \text{ expresión relativa} = 2^{(15-\Delta Ct)}$$

- 5 Los valores  $CI_{50}$  de los compuestos de ensayo se calcularon sobre la base de las expresiones relativas de Smad7 en diferentes concentraciones de compuesto. Los valores representativos se enumeran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Núm. de Ejemplo	$CI_{50}$ de hSmad7 [nM]
1	100
2	125
3	180
5	150
7	130
8	60
11	90
17	120
20	4400
21	6000
22	800

**B-2b. Inducción del gen diana Smad7: valoración de células HUVEC y análisis de expresión TaqMan**

- 10 La potencia *in vitro* de los inhibidores de ALK1 se ensayó en una valoración basada en células. La proteína morfogenética ósea 9 (BMP9) induce la expresión de ARNm de Smad7 en las células endoteliales vasculares humanas (HUVEC) vía la activación de ALK1.

15 Se sembraron HUVEC de pasaje 2  $1,5 \times 10^4$  (Lonza, Basilea, Suiza) por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de EBM-2 que contenía aditivos de EGM-2 y factores de crecimiento (Lonza, CC-3156 y CC-4176). Después de 4 h, el medio se cambió a EBM-2 con suero fetal bovino 0,2 % (FCS) y las células se privaron de suero durante 20 h en una incubadora humidificada a 37 °C, CO<sub>2</sub> 5 %. Se añadieron compuestos de ensayo en 11 concentraciones diferentes entre 0 y 10 000 nM una hora antes de la estimulación de las células durante 3 h con proteína BMP9 recombinante humana a 1 ng/ml (disuelta en ácido clorhídrico 4 mM, BSA 0,1 % a 10 µg/ml; R&D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU., 3209BP). El medio se retiró, y las células se lisaron en 100 µl de tampón RLT (Qiagen, Hilden, Alemania). Se aisló ARN usando el Kit RNeasy 96 de Qiagen (Núm. de orden 74182) de acuerdo con las instrucciones del fabricante que se eluyó a partir de las columnas con 65 µl de agua libre de ARNs. La transcripción inversa para TA-PCR cuantitativa se llevó a cabo con el Kit Omniscript (Qiagen, 205113) en placas de fondo redondo de 96 pocillos libres de ARNs. Por pocillo, se añadieron 6,8 µl de una mezcla maestra de reacción que contenía 2 µl de tampón TA 10x, 2 µl de dNTPs (5 mM c/u), 1,6 µl de cebador aleatorio N6 (125 µM), 0,25 µl de Rnase Out (40 U/µl) y 1 µl de Transcriptasa Inversa de Omniscript. Después de la adición de 13,2 µl de la mezcla de ARN/agua, los contenidos de las placas se mezclaron, se incubaron durante 1 h a 37 °C y el volumen total se ajustó a 100 µl en cada pocillo por la adición de 80 µl de agua libre de ARNs.

25 La cuantificación del ARNm de Smad7 humano se llevó a cabo en un TaqMan usando Eurogentec qPCR Mastermix Plus (TA-QP2X-03-075+; Colonia, Alemania) y el empleo de L32 humana como un ARNm de referencia constitutiva. Por reacción de PCRc, se añadieron 2,8 µl de mezcla cebadora, 10 µl de mezcla maestra, 2,2 µl de agua y 5 µl de ADNc. Los parámetros de ciclación térmica fueron de 2 min a 50 °C, seguido por 10 min a 95 °C, seguido por 40 ciclos de fusión a 95 °C durante 15 seg y anillado/extensión a 60 °C durante 1 min.

30 Los niveles de ARNm de Smad7 inducidos por 1 ng/ml de BMP9 sin la adición de ningún inhibidor se ajustaron a una inducción del 100 %, y el porcentaje de inhibición se calculó para cada compuesto de prueba con este valor. Para cada compuesto de ensayo, cada valor se determinó por cuadruplicado. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron usando Microsoft Excel. El procedimiento de ajuste utilizado fue un ajuste por ML no limitado ponderado.

Los valores de CI<sub>50</sub> representativos de esta valoración se enumeran en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4

Núm. de Ejemplo	CI <sub>50</sub> de hSmad7 [nM]
1	94
2	160
3	120
5	290
7	140
11	180
17	290
20	5900
21	790
22	3100
30	51
37	330
39	500
40	62
41	77
42	6,6
43	27

**B-3. Eficacia sistémica en el modelo de neovascularización coroidea inducida por láser (NVC)**

5 El objetivo de este estudio fue determinar si una administración sistémica diaria (i.p.) de un compuesto de ensayo daba lugar a una reducción de la fuga vascular y/o neovascularización coroidea en un modelo de ratas de neovascularización coroidea inducida por láser.

10 Con este propósito, se seleccionaron 16 ratas pardas sin signos visibles de defectos oculares y se dividieron aleatoriamente en dos grupos de ocho animales cada uno. El día 0, los animales se anestesiaron por una inyección intraperitoneal (15 mg/kg de xilacina y 80 mg/kg de ketamina). Después de la instilación de una gota de tropicamida 0,5 % para dilatar las pupilas, se indujo la neovascularización coroidea por la ejecución de seis quemaduras coroideas con un tamaño de 75 µm alrededor del disco óptico del ojo derecho usando fotocoagulación con láser de argón de 532 nm a 150 mW durante 100 ms. El compuesto de ensayo y el vehículo de control (etanol 10 %, PEG 400 90 %) se administraron una vez al día por inyecciones intraperitoneales (i.p.) con una dosificación del compuesto de ensayo a 50 mg/kg los días 0 y 1, continuando después con 20 mg/kg desde el día 2 hasta el día 23. El peso corporal de todos los animales se registró antes del comienzo y una vez al día durante el estudio.

20 Se llevó a cabo una angiografía el día 21 usando el Angiógrafo Retiniano de Heidelberg (HRA). Después de la anestesia y la dilatación pupilar, se inyectó subcutáneamente tinte de fluoresceína de sodio 10 %, y se registraron imágenes 10 min después de la inyección del tinte. La fuga vascular de la fluoresceína sobre los angiogramas se evaluó por dos examinadores en una forma enmascarada y se calificó con 0 (sin fugas) a 3 (intensamente manchada).

25 Después de la eutanasia el día 23, los ojos se cosecharon y fijaron en solución de paraformaldehído al 4 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del lavado, la retina se peló cuidadosamente, y la esclera-coroide se laminó en plano y se incubó después del bloqueo con un anticuerpo de FITC-isolectina B4. Las preparaciones laminadas en plano se examinaron en un microscopio de fluorescencia (Apotom) con una longitud de onda de excitación de 488 nm. El volumen de la neovascularización coroidea se calificó por el análisis morfométrico de imágenes usando el software 4.6 de Axiovision.

Para el Ejemplo 11 como un representante de los compuestos de la presente invención, los siguientes resultados se obtuvieron en este modelo:

	fuga vascular [calificación de angiografía]	volumen de lesión de neovascularización coroidea [µm <sup>3</sup> x 100 000]
Ejemplo 11	0,68 ± 0,35	3,48 ± 0,40
Vehículo de control	1,7 ± 0,32	5,83 ± 0,55

**B-4. Eficacia tópica en el modelo de neovascularización coroidea (NVC) inducida por láser**

El objetivo de este estudio fue determinar si una administración tópica dos veces al día (gotas oculares) de un compuesto de ensayo daba lugar a una reducción de la fuga vascular y/o neovascularización coroidea en un modelo de ratas de neovascularización coroidea inducida por láser.

5 Con este propósito, se seleccionaron 65 ratas de Noruega marrones sin signos visibles de defectos oculares y se asignaron aleatoriamente a seis grupos diferentes (por los números n, véase la tabla a continuación). El día 0, los animales se anestesiaron por una inyección intraperitoneal (15 mg/kg de xilacina y 80 mg/kg de ketamina). Después de la instilación de una gota de tropicamida 0,5 % para dilatar las pupilas, se indujo la neovascularización coroidea por la quemadura de seis agujeros en la retina (rotura de la membrana de Bruch) de un ojo por animal usando un  
10 láser de argón (tamaño de la lesión: 50  $\mu\text{m}$ ; intensidad del láser: 150 mW; duración del estímulo: 100 ms). Los compuestos de ensayo y los vehículos de control se administraron tópicamente dos veces al día por la instilación de las respectivas gotas oculares al ojo afectado. Los compuestos de ensayo se dosificaron como sigue: se aplicaron 10  $\mu\text{l}$  de una formulación de gotas oculares que contenía 20 mg/ml del compuesto de ensayo respectivo suspendido en parafina líquida 100 % o en un vehículo acuoso (HPMC 15 cP 3,5 %, polisorbato 80 0,5 %, NaCl 0,9 % en agua)  
15 al ojo afectado dos veces al día con un intervalo de 10 a 14 horas durante el período de observación completo de 23 días. Los animales de control recibieron el vehículo respectivo (parafina líquida 100 % o vehículo acuoso) tópicamente dos veces al día. El peso corporal de todos los animales se registró antes del comienzo y una vez al día durante el estudio.

20 Se llevó a cabo una angiografía el día 21 usando una cámara de fondo de fluorescencia (Kowe). En el presente documento, después de la anestesia y la dilatación pupilar, se inyectó subcutáneamente tinte de fluoresceína de sodio 10 %, y se registraron imágenes 2 y 10 min después de la inyección del tinte. La fuga vascular de la fluoresceína sobre los angiogramas se evaluó por tres examinadores diferentes que se cegaron por la distribución de los grupos (compuesto de prueba versus vehículo), y se calificó con 0 (sin fugas) a 3 (intensamente manchada).

25 El día 23, los animales se sacrificaron, y los ojos se cosecharon y fijaron en solución de paraformaldehído al 4 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del lavado, la retina se peló cuidadosamente, se lavó, bloqueó y manchó con un anticuerpo de FITC-isolectina B4 con el fin de visualizar la vasculatura. Después, las esclerocoides se laminaron en plano y se examinaron bajo un microscopio de fluorescencia (Keyence Biozero) con una longitud de onda de excitación de 488 nm. El área (en  $\mu\text{m}^2$ ) de la neovascularización coroidea se midió usando el software de ImageTool.

30 Para los Ejemplos 7 y 11 como compuestos representativos de la presente invención, los siguientes resultados se obtuvieron en este modelo:

	<b>fuga vascular</b> [calificación de HRA]	<b>tamaño de lesión de neovascularización</b> <b>coroidea</b> [ $\mu\text{m}^2 \times 10\ 000$ ]
Ejemplo 7 (vehículo acuoso; n = 9)	1,49 $\pm$ 0,24	6,14 $\pm$ 1,60
Ejemplo 7 (vehículo de parafina; n = 8)	1,52 $\pm$ 0,21	6,21 $\pm$ 0,99
Ejemplo 11 (vehículo acuoso; n = 7)	1,66 $\pm$ 0,29	5,50 $\pm$ 1,38
Ejemplo 11 (vehículo de parafina; n = 12)	1,41 $\pm$ 0,29	6,45 $\pm$ 1,63
vehículo acuoso de control (n = 12)	1,87 $\pm$ 0,27	7,84 $\pm$ 1,09
vehículo de parafina de control (n = 17)	1,97 $\pm$ 0,19	7,00 $\pm$ 1,00

35 Aunque la invención se ha desvelado con referencia a realizaciones específicas, es aparente que los expertos en la materia pueden concebir otras realizaciones y variaciones de la invención sin desviarse del espíritu y ámbito verdaderos de la invención. Se pretende que las reivindicaciones se interpreten con la inclusión de todas las tales realizaciones y variaciones equivalentes.

**C. Ejemplos referentes a Composiciones Farmacéuticas**

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse como sigue:

Solución i.v. estéril:

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

5 Polvo liofilizado para administración i.v.:

Una preparación estéril puede prepararse con (i) 100–1000 mg del compuesto deseado de la invención como un polvo liofilizado, (ii) 32–327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300–3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con una solución salina inyectable, estéril o dextrosa 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye en forma adicional con una solución salina o dextrosa 5 % de 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra como un bolo i.v. o por infusión i.v. durante 15–60 minutos.

10

Suspensión intramuscular:

La siguiente solución o suspensión puede prepararse para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto no soluble en agua deseado de la invención; 5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio; 4 mg/ml de Tween 80; 9 mg/ml de cloruro de sodio; 9 mg/ml de alcohol bencílico.

15 Cápsulas de cubierta dura:

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias por el llenado de cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar con 100 mg del compuesto pulverizado deseado de la invención, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada pieza.

Cápsulas de gelatina blanda:

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

25 Comprimidos:

Se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de manera tal que la unidad de dosificación sea de 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. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos adecuados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad, o retrasar la absorción.

30

Solución o suspensión para aplicación tópica al ojo (gotas oculares):

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

35

**Lista de Secuencias**

<110> Bayer Intellectual Property GmbH Bayer Pharma AG

<120> Pirrolotriazinas sustituidos con hidroximetilarilo como inhibidores de Alk1.

<130> BHC111016 PCT

40 <160> 6

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

ES 2 598 027 T3

<220>  
<223> cebador 1 de hSmad7 (cebador directo)

<400> 1  
ccctccttac tccagatacc c

5 <210> 2  
<211> 19  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> cebador 2 de hSmad7 (cebador inverso)

<400> 2  
ggaggaaggc acagcatct

<210> 3  
<211> 27  
15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> sonda 1 de hSmad7

<400> 3  
20 ttttctcaaa ccaactgcag actgtcc

<210> 4  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> cebador 3 de L32 (cebador directo)

<400> 4  
aagttcatcc ggcaccagtc

<210> 5  
<211> 21  
30 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> cebador 4 de L32 (cebador inverso)

35 <400> 5  
tggcccttga atcttctacg a

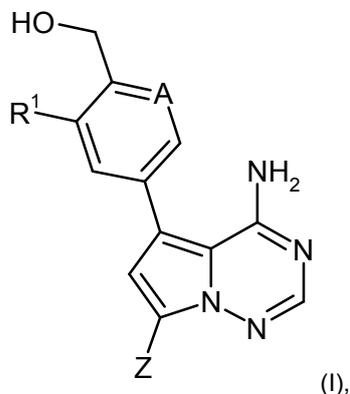
<210> 6  
<211> 22  
<212> ADN  
40 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> sonda 2 de L32

<400> 6  
45 cccagaggca ttgacaacag gg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 A es N o C-R<sup>2</sup>, en el que

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

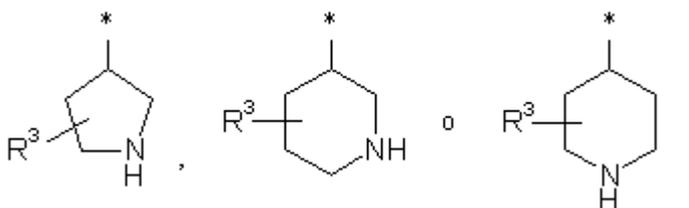
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cada uno de los cuales puede estar sustituido con hidroxilo,

10 o

Z representa un grupo heterocíclico de fórmula

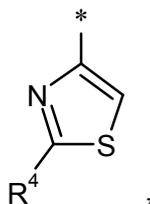


en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina, y

15 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o hidroxilo, con la condición de que cuando R<sup>3</sup> sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

o

Z representa un grupo tiazol de fórmula

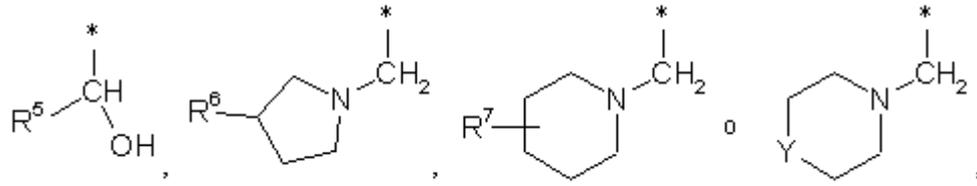


20 en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina, y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

- 5 R<sup>5</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), oxetanilo, tetrahydrofuranilo o tetrahidropirranilo,  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o hidroxilo,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno o hidroxilo,  
 con la condición de que cuando R<sup>7</sup> sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo  
 situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,  
 e  
 10 Y es O, NH o NCH<sub>3</sub>,

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

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

A es C-R<sup>2</sup>, en la que

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor,

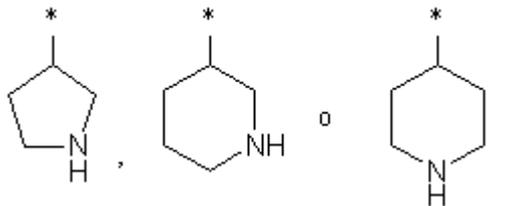
- 15 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa *n*-propilo, *n*-butilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hidroxilo,

o

Z representa un grupo heterocíclico de fórmula

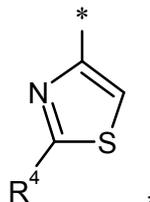


- 20

en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de fórmula



- 25

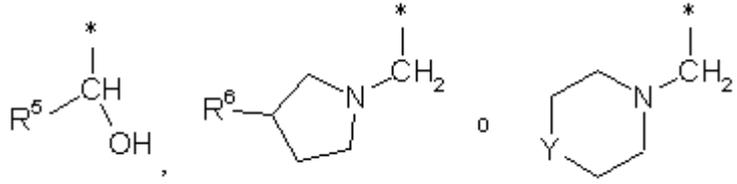
en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R<sup>4</sup> representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

- 5  $R^5$  representa ciclopropilo o tetrahidropiran-4-ilo,  
 $R^6$  representa hidroxilo,

y

Y es O,

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

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

- 10 A es  $C-R^2$ , en la que

$R^2$  representa hidrógeno o flúor,

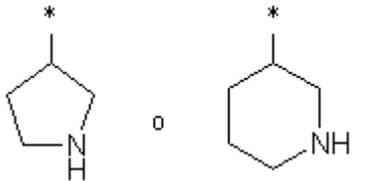
$R^1$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa 4-hidroxibutilo o 4-hidroxiciclohexilo,

- 15 o

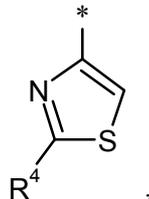
Z representa un grupo heterocíclico de fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

- 20 Z representa un grupo tiazol de fórmula



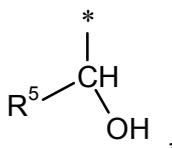
en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

$R^4$  representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

- 25 o

Z representa un grupo de fórmula



en la que \* indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,  
y

R<sup>5</sup> representa ciclopropilo,

5 o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo, farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en la que

A es C-R<sup>2</sup>, en el que

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

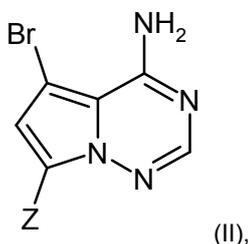
10 5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en la que

A es C-R<sup>2</sup>, en el que

R<sup>2</sup> representa flúor,

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

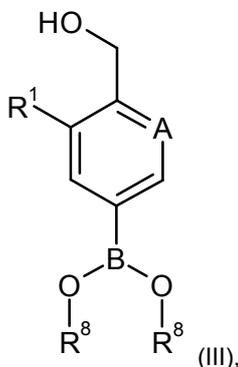
15 6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** una bromopirrolotriazina de fórmula (II)



(II),

en la que Z tiene el significado indicado en la reivindicación 1 a 3,  
está o bien

[A] acoplada con un ácido arilborónico o éster de fórmula (III)



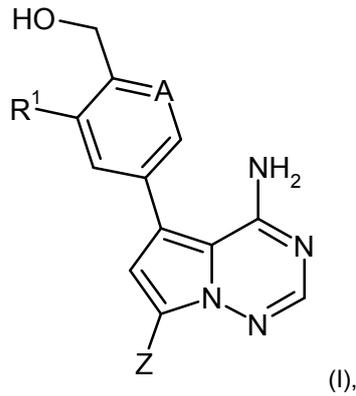
(III),

20

en la que A y R<sup>1</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 3,  
y

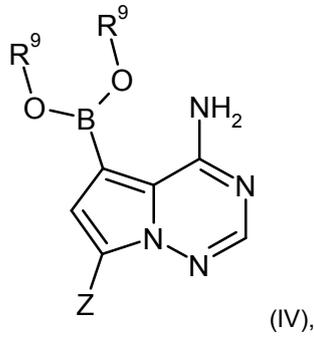
R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ambos residuos R<sup>8</sup> están unidos para formar un puente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

25 en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para producir el compuesto diana de fórmula (I)



en la que A, Z y R<sup>1</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 3,

o  
[B] convertida en primer lugar en el ácido borónico correspondiente o derivado de éster de fórmula (IV)



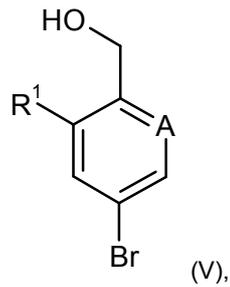
5

en la que Z tiene el significado indicado en la reivindicación 1 a 3,  
y

R<sup>9</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos residuos R<sup>9</sup> están unidos para formar un puente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

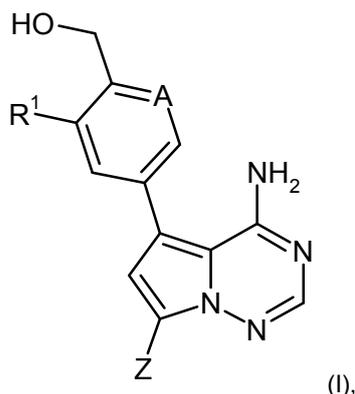
10

que después se acopla con un bromuro de arilo de fórmula (V)



en la que A y R<sup>1</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 3,

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para dar también el compuesto diana de fórmula (I)



en la que A, Z y R<sup>1</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 a 3,

- 5 opcionalmente seguido, donde sea adecuado, por (i) la separación de los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, y/o (ii) la conversión de los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por medio del tratamiento con los disolventes y/o ácidos correspondientes.
7. Compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades.
- 10 8. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética y edema macular diabético (EMD).
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.
11. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9 o 10 para su uso en el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética y edema macular diabético (EMD).