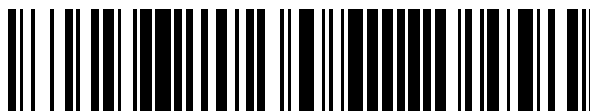


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 877**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2014 PCT/US2014/059646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2014 E 14792665 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 3054955**

54 Título: **Inhibidores de pirrolotriazina quinasa**

30 Prioridad:

11.10.2013 US 201361890026 P

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

20.08.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**DZIERBA, CAROLYN DIANE;
DASGUPTA, BIRESHWAR;
MACOR, JOHN E.;
BRONSON, JOANNE J.;
RAJAMANI, RAMKUMAR y
KARAGEORGE, GEORGE N.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 678 877 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de pirrolotriazina quinasa

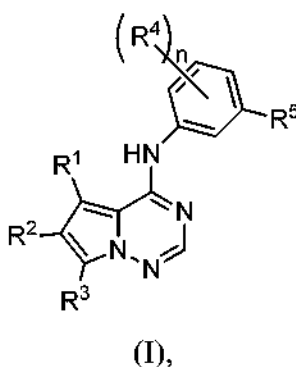
5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente divulgación se refiere generalmente compuestos que pueden inhibir la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), composiciones que comprenden los compuestos de ese tipo, y uso para la inhibición de AAK1.

10 La quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de serina/treonina quinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas corta y larga. La forma larga predomina y se expresa altamente en cerebro y corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). AAK1 está enriquecida en preparaciones sinaptosómicas y está colocalizada con estructuras endocíticas en células cultivadas. AAK1 modula la endocitosis revestida de claterina, un proceso que es importante en la recirculación de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptores. AAK1 se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que vincula la carga del receptor con el revestimiento de claterina. La unión de claterina a AAK1 estimula la actividad de AAK1 quinasa (Conner *et al.*, *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson *et al.*, *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que estimula la unión de mu-2 a motivos de clasificación que contienen tirosina en los receptores de carga (Ricotta *et al.*, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). La fosforilación de Mu2 no es necesaria para la captación del receptor, pero la fosforilación mejora la eficacia de la internalización (Motely *et al.*, *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

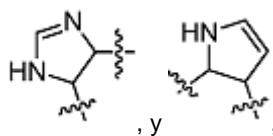
AAK1 se ha identificado como un inhibidor de la señalización de Neurregulina-1/ErbB4 en células PC12. La pérdida de la expresión de AAK1 a través del silenciamiento genético mediado por ARN de interferencia o el tratamiento con el inhibidor de quinasa K252a (que inhibe la actividad de quinasa AAK1) da como resultado la potenciación del crecimiento de la neurita inducido por Neurregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado un aumento de la expresión de ErbB4 y acumulación de ErbB4 en o cerca de la membrana plasmática (Kuai *et al.*, *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a esquizofrenia (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Los SNP en ambos genes se han asociado con múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Los modelos de ratón KO de Neurregulina 1 y ErbB4 han mostrado cambios morfológicos y fenotipos de comportamiento pertinentes para esquizofrenia (Jaaro-Peled *et al.*, *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, un polimorfismo de un solo nucleótido en un intrón del gen AAK1 se ha asociado con la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle *et al.*, *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de esquizofrenia, déficits cognitivos en esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, dolor neuropático, trastorno bipolar, y enfermedad de Alzheimer.

40 En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



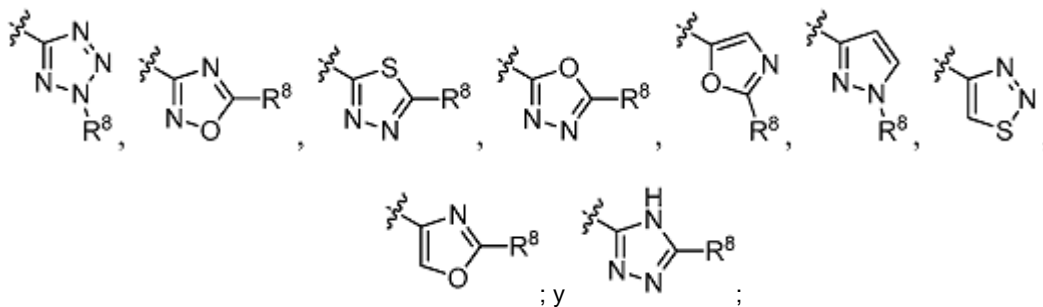
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

45 n es 0, 1 o 2;
 R^1 se selecciona entre $-CH_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CH_2OR^6$, y $-CO_2R^6$;
 R^2 se selecciona entre hidrógeno y $-CO_2R^6$;
 R^3 se selecciona entre hidrógeno y Br;
 cuando n es 1, R^4 se selecciona entre halo, haloalquilo, hidroxialquilo C_1-C_3 , $-OR^6$; o,
 50 cuando n es 2, los dos grupos R^4 están en átomos de carbono adyacentes, y junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo de cinco miembros seleccionado entre



en los que " " indica el punto de unión al anillo aromático de seis miembros;
 R^5 se selecciona entre alqueno C_2 , $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NHR^7$,

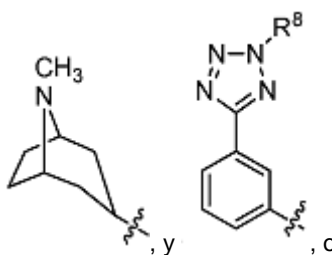
5



cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
 R^7 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , y aminoalquilo C_1-C_6 ;
 R^8 se selecciona entre aminoalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , y fenilo; y
 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , aminoalquilo C_2-C_6 , cianoalquilo C_1-C_3 , cicloalquil C_3-C_6 alquilo C_1-C_3 ,

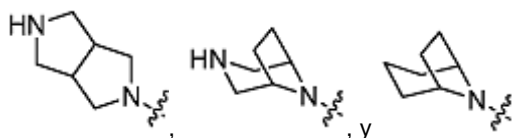
10

15



R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo seleccionado entre azetidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino,

20



en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , amino, aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxilo, y metilamino para uso en tratamiento o gestión de una enfermedad o un trastorno mediado por actividad de AAK1 en el que la enfermedad o trastorno se seleccionan entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson, y esquizofrenia.

25

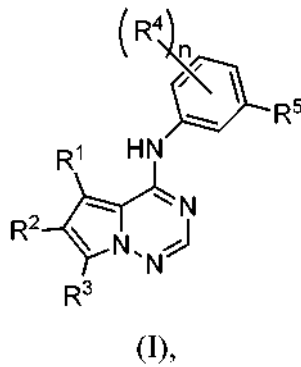
30

En una primera realización del primer aspecto, R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo de piperidino o piperazino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , amino, aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxilo, y metilamino.

En una segunda realización del primer aspecto el dolor es dolor neuropático. En una cuarta realización del primer aspecto el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

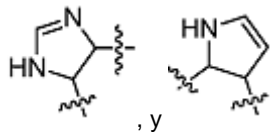
35

En un segundo aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)

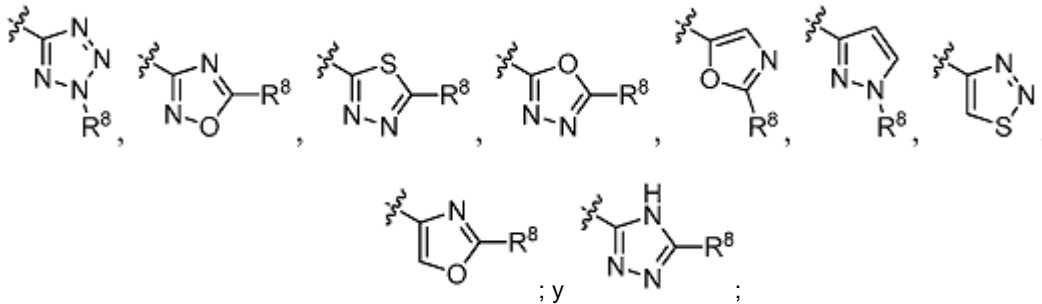


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

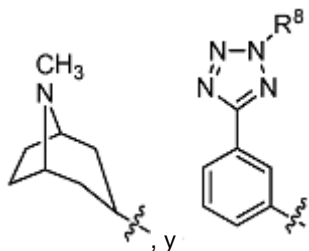
- 5 n es 0, 1 o 2;
 R^1 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CH}_2\text{OR}^6$, y $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
 R^2 se selecciona entre hidrógeno y $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
 R^3 se selecciona entre hidrógeno y Br;
 10 cuando n es 1, R^4 se selecciona entre halo, haloalquilo, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{OR}^6$; o,
 cuando n es 2, los dos grupos R^4 están en átomos de carbono adyacentes, y junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo de cinco miembros seleccionado entre



- 15 en los que "~~~~" indica el punto de unión al anillo aromático de seis miembros;
 R^5 se selecciona entre alqueno C_2 , $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$,

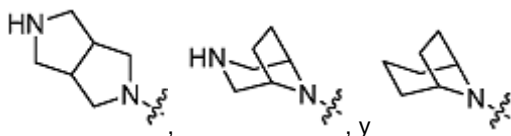


- 20 cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 R^7 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 R^8 se selecciona entre aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y fenilo; y
 25 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, aminoalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,



30 o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo seleccionado entre azetidino, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo,



5 en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxilo, y metilamino para uso en inhibición de la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) en una enfermedad o trastorno seleccionados entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson, y esquizofrenia.

10 En una primera realización del segundo aspecto R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo de piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxilo, y metilamino.

15 Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones que se desvelan en el presente documento.

20 Además otros aspectos y realizaciones se pueden encontrar en la descripción que se proporciona en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

25 Los aspectos de la divulgación se ilustran en la Figura 1, que muestra resultados obtenidos a partir de un modelo de dolor con formalina ratones con desactivación genética de AAK1 homocigotos (-/-) y sus compañeros de camada (+/+) de tipo silvestre. Los ratones con desactivación genética de AAK1 homocigotos (-/-) muestran una clara reducción en la respuesta al dolor tanto aguda como crónica en comparación con sus compañeros de camada (+/+) de tipo silvestre.

30 La presente divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones con desactivación genética de AAK1 presentan una alta resistencia al dolor. Ese descubrimiento provocó la investigación y por último condujo al descubrimiento de inhibidores de AAK1, composiciones que los comprenden, y métodos para su uso.

35 En el presente documento la descripción de la presente divulgación se debería interpretar en congruencia con las leyes y los principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno con el fin de admitir un sustituyente en cualquier posición dada.

40 Se debería entender que los compuestos que se incluyen en la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agente farmacéutico.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados que se indican: Como se usa en el presente documento, las formas en singular "a", "un", y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

45 En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo en particular se indica antes de la mención del grupo. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. Cuando éstas denominaciones se existen, sustituyen a todas las otras definiciones contenidas en el presente documento.

50 El término "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)R, en el que R es un grupo alquilo.

El término "acilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en el que R es un grupo acilo.

55 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

60 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NH_2$.

El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos amino.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CN$.

El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos ciano.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico saturado que tiene cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquilo.

El término "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a Br, Cl, F, y/o I.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a $-OH$.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxil unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "metilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NHCH_3$.

En los compuestos de la presente divulgación pueden existir centros asimétricos. Se debería entender que la divulgación incluye todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir AAK1. Los estereoisómeros individuales de compuestos se pueden preparar por vía sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o de cristalización, técnicas de cromatografía, o separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quiral. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se pueden preparar y resolver mediante técnicas conocidas en la técnica.

Determinados compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría por torsión debida a la rotación limitada alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La expresión "compuesto de la presente divulgación", y expresiones equivalentes, pretenden incluir los compuestos de fórmula (I), y enantiómeros farmacéuticamente aceptables, diastereómeros, y sales de los mismos. De forma análoga, las referencias a compuestos intermedios pretenden incluir sus sales cuando el contexto lo permita de ese modo.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen compuestos marcados con ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la divulgación marcados de forma isotópica generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado de forma isotópica apropiado en lugar del reactivo no marcado usado de otro modo. Los compuestos de ese tipo pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos para la determinación de actividad biológica. En el caso de isótopos estables, los compuestos de séptico pueden tener el potencial de modificar de forma favorable las propiedades biológicas, farmacológicas, o farmacocinéticas.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o en aceite,

- que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación proporcional con una relación razonable de beneficio/riesgo, y son eficaces para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno
- 5 adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato,
- 10 pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que se pueden usar para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico.
- 15 Las sales de adición de base se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, fundaría o terciaria orgánica. Los cationes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina,
- 20 trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.
- 25 Una realización de la presente divulgación incluye métodos para inhibir la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Cuando sea posible que, para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se puedan administrar como el agente químico sin procesar, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique de otro modo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente como para proporcionar un beneficio terapéutico en el

35 tratamiento o gestión de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar una o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejore la terapia general, que reduzca o que evite los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o que aumente la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto o compuestos suficiente como para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar una o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o

45 gestión de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejore la terapia general, que reduzca o que evite los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o que aumente la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administra en combinación, como en serie o de forma simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se han descrito anteriormente. El vehículo(s), diluyente(s), o excipiente(s) debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de un compuesto

50 de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance el criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación proporcional con una relación razonable de

55 beneficio/riesgo, y son eficaces para su uso pretendido.

60 Las formulaciones farmacéuticas se prevé presentar en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad determinada previamente de principio por dosis unitaria. Los niveles de dosificación entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la presente divulgación son habituales en una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedades. Por lo general,

- las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administraran de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. La administración de ese tipo se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehiculos para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto usado, la duración del tratamiento, y la edad, género, peso, y afección del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una proporción apropiada de la misma, de un principio activo. El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones pequeñas sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de ese momento, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. En general, el compuesto se administra de la forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente proporcionará resultados eficaces sin causar ningún efecto secundario nocivo o perjudicial.
- 15 Cuando las composiciones de la presente divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional normalmente están presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente un 10 y un 150 %, y lo más preferentemente entre aproximadamente un 10 y un 80 % de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.
- 20 Los compuestos de la divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se usan para el tratamiento de dolor, los posibles agentes adicionales incluyen agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, y/u otros agentes usados en el tratamiento de dolor.
- 25 Los agentes inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tacrolimus (FK506), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un agente inmunosupresor particular es el metotrexato.
- 30 Los ejemplos adicionales de agentes inmunosupresores incluyen anticuerpos anti-TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, e infliximab. Otros incluyen bloqueantes de interleuquina-1, tales como anakinra. Otros incluyen anticuerpos anti-linfocitos B (CD20), tales como rituximab. Otros incluyen bloqueantes de la activación de linfocitos T, tales como abatacept.
- 35 Otros agentes inmunosupresores incluyen inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, tales como micofenolato de mofetilo (CellCept®) y ácido micofenólico (Myfortic®).
- 40 Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE. Los ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 45 Los ejemplos de AINE incluyen salicilatos (*por ejemplo*, aspirina, amoxiprina, benorilato, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilalcanoicos (*por ejemplo*, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolac, indometacina, nabumetona, sulindac, tolmetina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (*por ejemplo*, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilantranílicos (*por ejemplo*, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (*por ejemplo*, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, fenilbutazona, sulfiprazona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicams (*por ejemplo*, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de la COX-2 (*por ejemplo*, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), y sulfonanilida (*por ejemplo*, nimesulida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma).
- 50 Otros agentes usados en el tratamiento del dolor (que incluye, pero no se limita a dolor neuropático e inflamatorio) incluyen, pero no se limitan a, agentes tales como pregabalina, lidocaína, duloxetina, gabapentina, carbamazepina, capsaicina, y otros inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina/dopamina, y opiáceos (tales como oxicontina, morfina, y codeína).
- 55 En el tratamiento del dolor causado por una enfermedad o afección conocida, tal como diabetes, infección (*por ejemplo*, herpes zóster o infección por VIH), o cáncer, los compuestos de la divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales dirigidos a la enfermedad o afección
- 60
- 65

subyacente. Por ejemplo, cuando se usan para tratar neuropatía diabética, los compuestos de la divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes supresores del apetito. Los ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen biguanidas (*por ejemplo*, metformina, fenformina),
 5 Inhibidores de glucosidasa (*por ejemplo*, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina y agentes sensibilizantes a insulina), meglitinidas (*por ejemplo*, repaglinida), sulfonilureas (*por ejemplo*, gliimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida, y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (*por ejemplo*, Glucovance), tiazolidinonas (*por ejemplo*, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, y libres de proteínas
 10 de unión a ácido graso (aP2), péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4), e inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (*por ejemplo*, dapagliflozina, canagliflozina, y LX-4211).

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración mediante cualquier vía apropiada, por
 15 ejemplo mediante las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa, o intradérmica). Las formulaciones de ese tipo se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo poniendo en asociación el principio activo con el vehículo(s) o excipiente(s). La administración oral o la administración
 20 mediante inyección son preferentes.

Las formaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no
 25 acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos se preparan mediante troceado del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezcla con un vehículo farmacéutico troceado del mismo modo tal como un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo,
 30 almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes, y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y cargando las fundas de gelatina formadas. A la mezcla de polvo se pueden añadir sustancias de deslizamiento y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, o polietilenglicol sólido han de la operación de
 35 carga. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico, o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula se ingiere.

Además, cuando se desea o se necesita, también se pueden incorporar en la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, y colorantes adecuados. Los agentes aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina,
 40 azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, y similares. Los agentes lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, cloruro sódico, y similares. Los agentes disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvo, granulación o troceado, adición de un agente lubricante y disgregante, y prensando para formar comprimidos. Una mezcla de
 45 polvo se prepara mezclando el compuesto, troceado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, agente gelificante, o polivinil pirrolidona, un retardador de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular mediante humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede preparar a través de la máquina de formación de comprimidos y el resultado son trozos formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar la adhesión a los troqueles que forman el comprimido por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de
 50 estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada a continuación se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se pueden comprimir para formar comprimidos directamente sin ir a través de las etapas de granulación o formación de trozos. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento pulido de cera. A estos revestimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.
 60

Los fluidos orales tales como solución, jarabes, y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contiene una cantidad del compuesto determinada previamente. Los jarabes se pueden preparar por disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elipsoides se preparan mediante el uso de a un vehículo no tóxico. También se pueden añadir agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilen sorbitol éteres, conservantes, aditivo de
 65

sabor tal como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

5 Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación por ejemplo por medio de revestimiento o embebido de partículas de materiales en polímeros, cera, o similares.

10 Los compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Los polímeros de ese tipo pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol, o polietileno xidopolilisina sustituida con restos de palitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros del bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

20 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches separados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo se puede administrar desde el parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research* 1986, 3 (6), 318.

25 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles, o aceites.

30 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

35 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo fluido que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en la que se toma el polvo, es decir, mediante inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente del polvo que se mantiene cerrado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, a la administración en forma de una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

40 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración mediante inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partícula fina, que se creen generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufladores presurizados de dosis medida.

45 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o pulverización.

50 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar una condición secada mediante congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos.

55 Se debería entender que además de los ingredientes que se han mencionado anteriormente en particular, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

60 El término "paciente" incluye tantos seres humanos con otros mamíferos.

65 A menos que se indique de otro modo, los términos "gestionar", "que gestiona", y "gestión" incluyen la prevención de la aparición de la enfermedad o trastorno especificados en un paciente y que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o el alargamiento del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno que permanecen en remisión. Los términos incluyen la modulación del umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambio de la forma en la que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

El término "tratar" se refiere a: (i) evitar que la enfermedad, trastorno o afección se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno, y/o afección pero que aún no se ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, para su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

5 La presente divulgación pretende incluir compuestos que tienen la Fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos de síntesis o mediante procesos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procesos que se producen *in vitro*.

10 Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular las que aparecen en los esquemas ilustrativos y en los ejemplos que siguen a continuación, son bien conocidas para las personas con experiencia en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son las que siguen a continuación: TA o ta o t.a. para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto lo indicara); t_R para tiempo de retención; h o hr o hrs para horas; min o mins para minutos; Me para metilo; Et para etilo; Ph para fenilo; *i*-Pr o *i*Pr para isopropilo; Ac para acetilo; MeOD para CD₃OD; DMSO para dimetilsulfóxido; BOC o Boc para *tert*-butoxicarbonilo; CDI para (N,N'-carbonyldiimidazol); DIEA o *i*-Pr₂NEt para *N,N*-diisopropiletilamina; DMF para *N,N*-dimetilformamida; THF para tetrahidrofurano; TEA o Et₃N para trietilamina; MeOH para metanol; NBS para *N*-bromosuccinamida; AIBN para azobisisobutironitrilo; EtOH para etanol; DIC para *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; EtOAc para acetato de etilo; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio; HBTU para hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; DCM para diclorometano; TFA para ácido trifluoroacético; DCC para *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida; DMAP para *N,N*-dimetilaminopiridina; NMP para *N*-metilpirrolidina; y LAH para hidruro de litio y aluminio.

Ejemplos

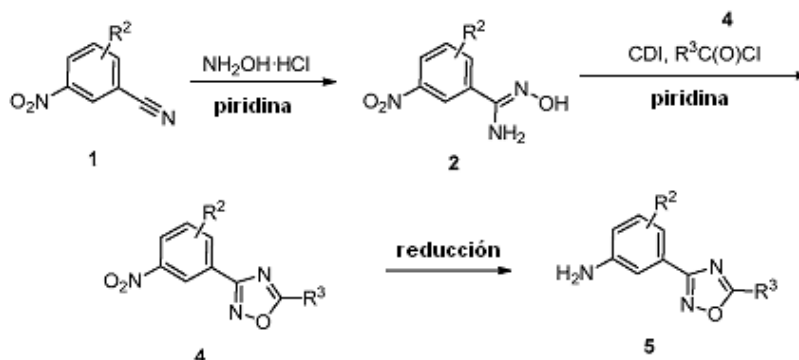
25 La presente divulgación se describirá a continuación en conexión con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de modo que se puedan incluir dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para los fines de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y de mejor comprensión de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

30 Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar usando las reacciones y técnicas que se describen en la presente sección así como otros métodos de síntesis conocidos por las personas con una experiencia habitual en la materia. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales usados y adecuados para la transformación que se vea afectada. Además, en la descripción de los métodos de síntesis que se describen a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la edición de disolventes, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que debería ser reconocida fácilmente por alguien con experiencia en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entiende que los grupos funcionales presentes en diversas partes de la molécula deben ser compatibles con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán rápidamente evidentes para alguien con experiencia en la materia y entonces debe ser posible usar métodos alternativos.

45 Los esquemas representativos para la preparación de los compuestos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se muestran a continuación. Las aminas intermedias **5**, **11**, y **16** se pueden preparar con las rutas que se muestran en los Esquemas 1-3.

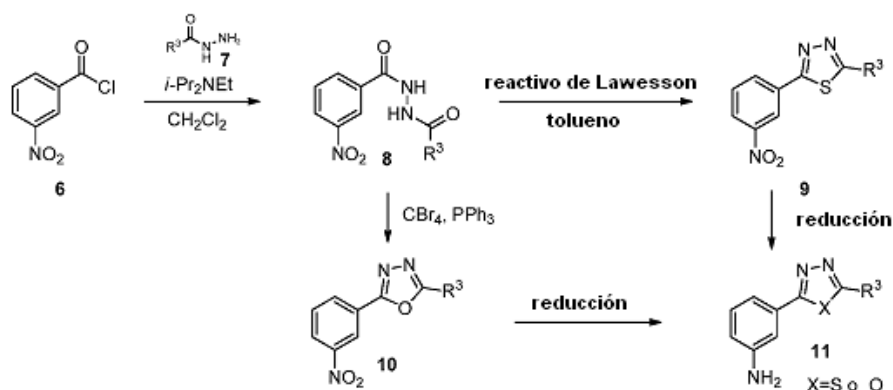
50 Los compuestos intermedios de fórmula **5** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 1. El tratamiento de **1** con clorhidrato de hidroxilamina en piridina proporciona el compuesto **2**. El compuesto **2** se puede acoplar a un cloruro de ácido **4**, ya sea en presencia o ausencia de un reactivo para promover la reacción de acoplamiento, en un disolvente tal como piridina. Si se usa un agente de acoplamiento, se puede usar un reactivo tal como 1,1'-carbonyldiimidazol. El calentamiento posterior de la mezcla de reacción a temperaturas que varían de 80 °C a 140 °C proporciona los compuestos de fórmula **4**. La reducción del grupo nitro en **4** se consigue usando condiciones convencionales tales como, pero no limitadas a, H₂ y Pd/C, cinc con cloruro de amonio, o cloruro de estaño, preferentemente cinc con cloruro de amonio, en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol a temperaturas que varían de 0 °C a 100 °C para dar los compuestos de fórmula **5**.

Esquema 1



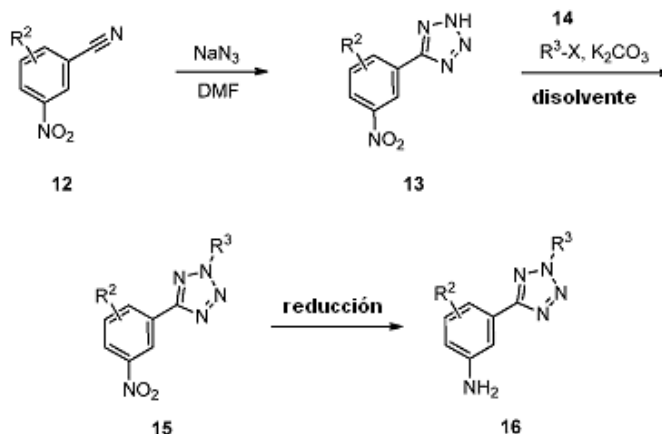
Los compuestos intermedios de fórmula 11 se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 2. El acoplamiento de cloruro de ácido 6 con hidrazidas de ácido 7 en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina proporciona los compuestos de fórmula 8. El tratamiento de los compuestos de fórmula 8 con reactivo de Lawesson seguido de calentamiento a 100 °C proporciona los compuestos de fórmula 9. El tratamiento de los compuestos de fórmula 8 con trifeniilfosfina en tetrabromuro de carbono proporciona los compuestos de fórmula 10. La reducción del grupo nitro en 9 o 10 como se ha descrito en el Esquema 1 proporciona los compuestos de fórmula 11, en la que X = S u O, respectivamente.

Esquema 2



Los compuestos intermedios de fórmula 16 se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 3. El tratamiento del compuesto 12 con azida sódica en un disolvente tal como DMF a temperaturas que varían de 100 °C a 150 °C proporciona el compuesto 13. El tratamiento de los compuestos de fórmula 13 con una base tal como carbonato potásico en presencia de un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo 14 (X = halo u otro grupo saliente adecuado) en un disolvente tal como DMF, THF, acetona, o acetonitrilo a temperaturas que varían de 80 °C a 150 °C proporciona los compuestos de fórmula 15. La reducción del grupo nitro en 15 como se ha descrito en el Esquema 1 proporciona los compuestos de fórmula 16.

Esquema 3

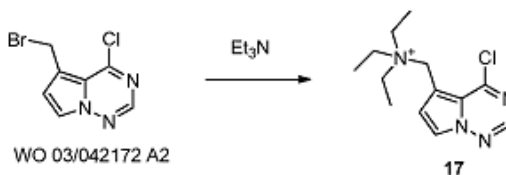


Los núcleos intermedios **17**, **23**, **25**, **27**, **29** y **34** se pueden preparar con las rutas que se muestran en los Esquemas 4-8.

5

Los compuestos de fórmula **17** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 4. El tratamiento de 5-(bromometil)-4-cloropirrolol[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada como en el documento WO 03/042172 A2) con trietilamina en un disolvente tal como THF proporciona el compuesto intermedio **15**.

Esquema 4

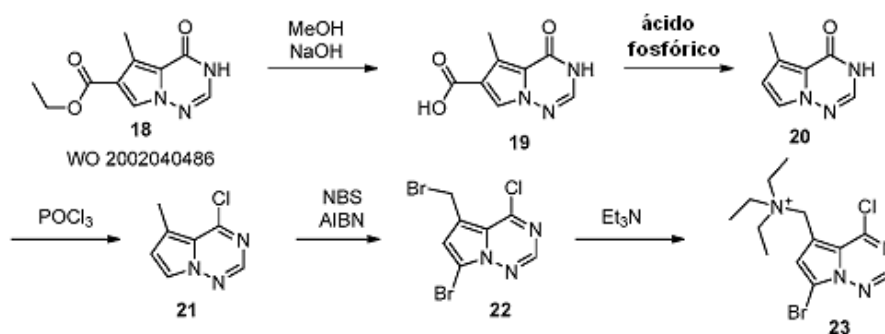


10

El compuesto intermedio **23** se prepara con los métodos que se destacan en el Esquema 5. El éster de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolol[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo, **18** (preparado como se describe en el documento WO 2002040486) se puede saponificar con una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como MeOH, THF o agua, o una combinación de los mismos para proporcionar **19**. El compuesto intermedio **19** se puede tratar con ácido fosfórico para proporcionar **20**. El compuesto intermedio **20** se puede tratar con oxiclورو de fósforo para proporcionar cloruro de arilo **21**. La bromación de **21** con NBS y AIBN en un disolvente tal como CCl₄ a temperaturas elevadas puede proporcionar el dibromuro **22**. El tratamiento de **22** con trietilamina puede proporcionar el compuesto intermedio **23**.

20

Esquema 5

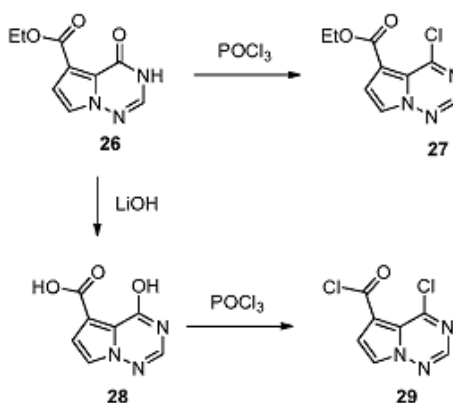


El compuesto intermedio **25** se prepara con los métodos que se destacan en el Esquema 6. El compuesto intermedio **24**, preparado como se describe en S. A. Patilo, B. A. Otter y R. S. Klein, *J. Het. Chem.*, 31, 781-786 (1994) se puede tratar con oxiclورو de fósforo para proporcionar el compuesto intermedio **25**.

25

Esquema 6

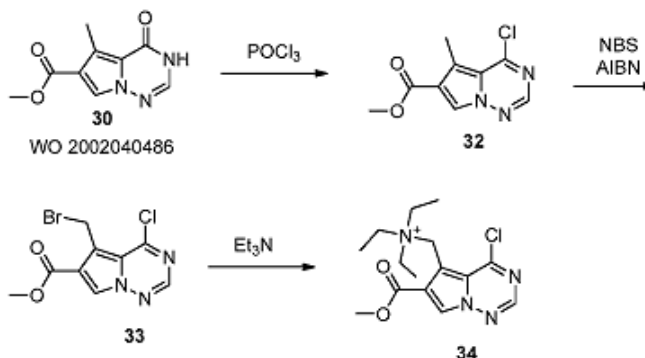
Los compuestos intermedios **27** y **29** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 7. El compuesto intermedio **26**, preparado como en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 7.514.435 se puede tratar con oxiclورو de fósforo para proporcionar el cloruro **27**. Como alternativa al compuesto intermedio **26** se puede tratar con una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como MeOH, THF o agua, o una combinación de los mismos para proporcionar el compuesto intermedio **28**. El tratamiento del compuesto intermedio **28** con oxiclورو de fósforo puede proporcionar el compuesto intermedio **29**.

Esquema 7

10

El compuesto intermedio **34** se prepara con los métodos que se destacan en el Esquema 8. El compuesto intermedio **30**, preparado como se describe en el documento WO 2002040486, se puede tratar con oxiclورو de fósforo para proporcionar el cloruro de arilo **32**. La bromación de **32** con NBS y AIBN en un disolvente tal como CCl₄ a temperaturas elevadas puede proporcionar el dibromuro **33**. El tratamiento de **33** con trietilamina puede proporcionar el compuesto intermedio **34**.

15

Esquema 8

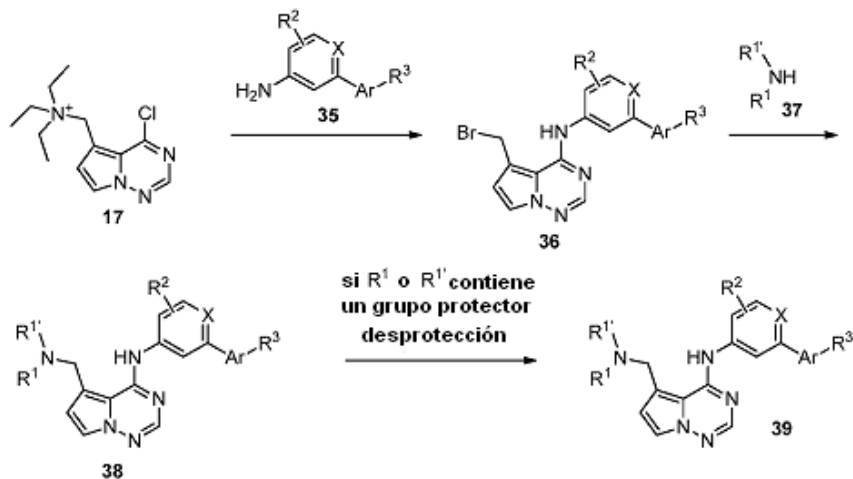
Los compuestos de la fórmula **39**, **39**, **45**, **46**, **49**, **50**, **52-55**, **61**, **63**, **64**, **66**, **67**, **71**, **72**, **75**, y **76** se pueden preparar con las rutas que se muestran en los Esquemas 9-18.

Los compuestos de fórmula **38** y **39** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 9. El tratamiento de **17** con una anilina de la fórmula **35** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **36**. El tratamiento de **36** con una amina de la fórmula **37** en presencia de una base tal como DIEA o TEA en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **38**. Si R¹ o R¹ contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos

25

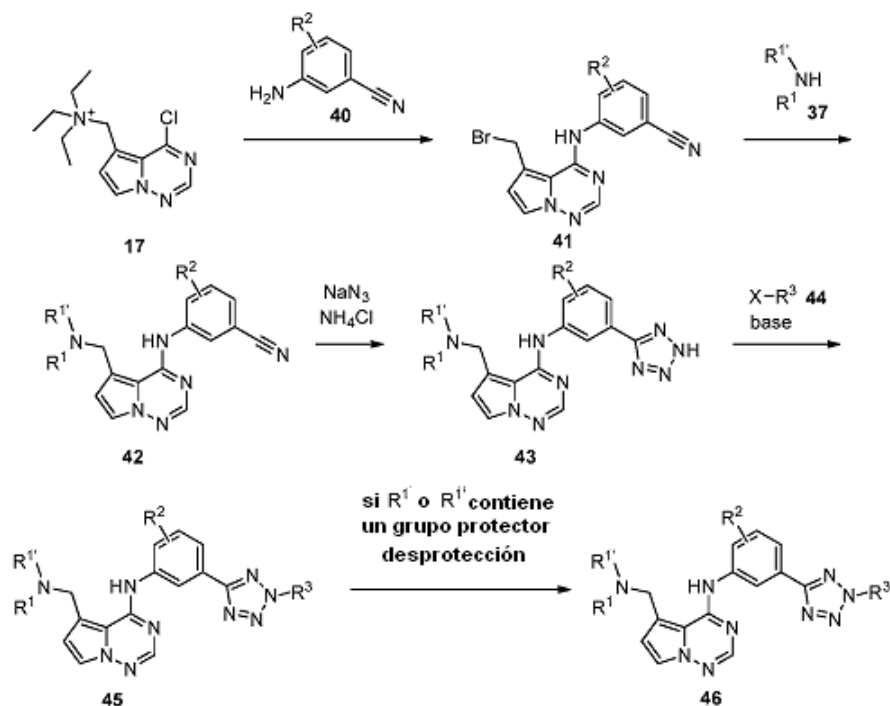
apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **39**.

Esquema 9



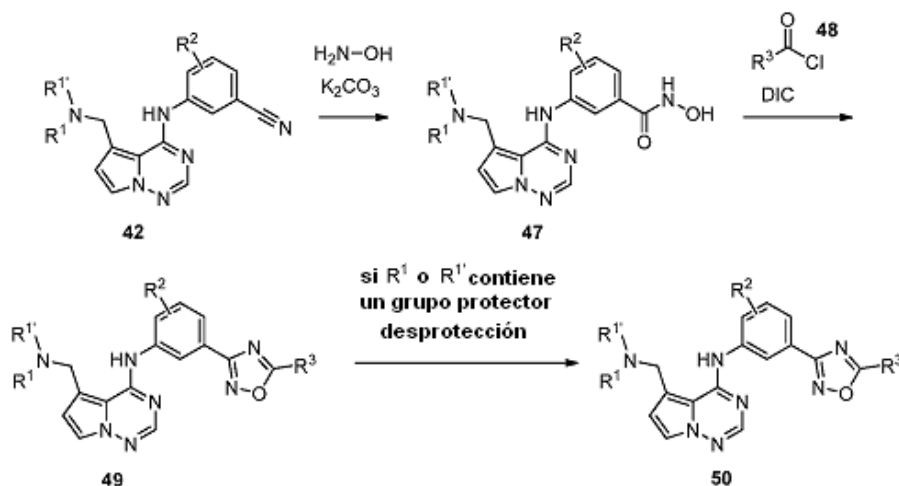
5 Los compuestos de fórmula **45** y **46** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 10. El tratamiento del compuesto intermedio **17** con una anilina de la fórmula **40** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **41**. El tratamiento de **41** con una amina de la fórmula **37** en presencia de una base tal como DIEA o TEA en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **42**. Los compuestos de fórmula **42** se pueden tratar con azida sódica y cloruro de amonio en un disolvente tal como DMF a temperaturas elevadas para proporcionar los compuestos de fórmula **43**. El tetrazol de **43** se puede alquilar con un haluro de alquilo **44** (X = halo u otro grupo saliente adecuado) para proporcionar los compuestos de fórmula **45**. Si R¹ o R^{1'} contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **46**.

Esquema 10



Los compuestos de fórmula **49** y **50** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 11. Los compuestos de fórmula **42** se pueden tratar con clorhidrato de hidroxilamina y una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como EtOH a temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula **47**. Los compuestos de fórmula **47** se pueden tratar con un cloruro de ácido de la fórmula **48** y un agente de acoplamiento tal como DIC en un disolvente tal como piridina para proporcionar los compuestos de fórmula **49**. Si R¹ o R¹ contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **50**.

Esquema 11



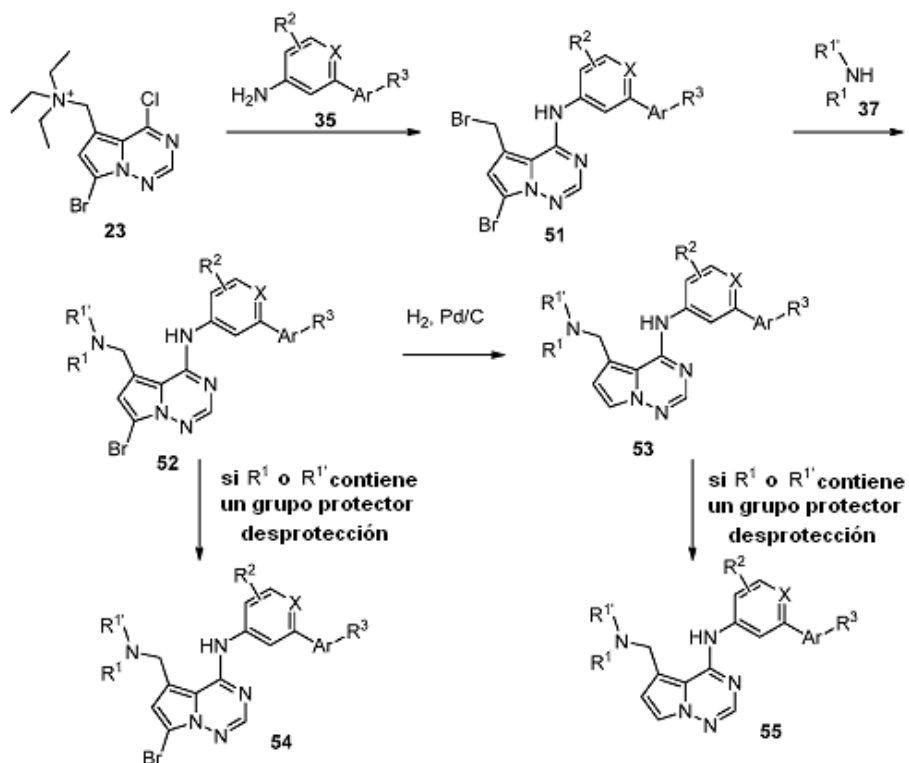
10

Los compuestos de fórmula **52** - **55** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 12. El tratamiento del compuesto intermedio **23** con una anilina de la fórmula **35** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **51**. El tratamiento de **51** con una amina de la fórmula **37** en presencia de una base tal como DIEA o TEA en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **52**. El tratamiento de **52** con paladio sobre carbono en presencia de gas hidrógeno en un disolvente tal como MeOH puede proporcionar el compuesto de la fórmula **53**. Si R¹ o R¹ contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **54** o **55**.

15

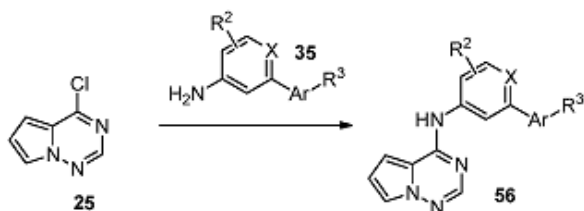
20

Esquema 12



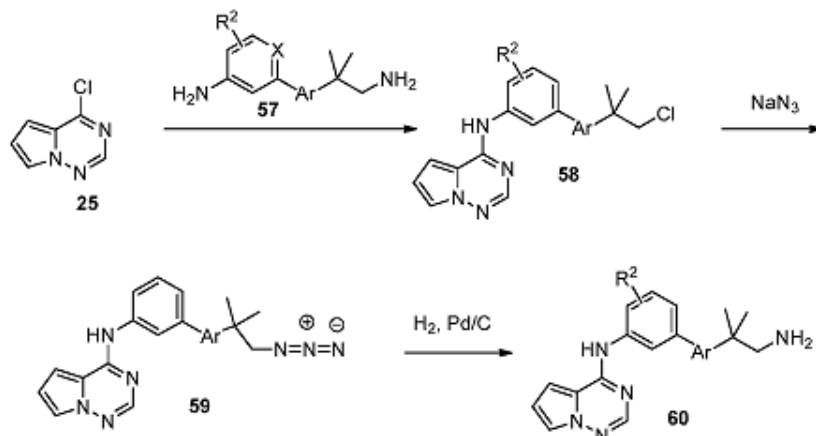
Los compuestos de fórmula **56** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 13. El tratamiento del compuesto intermedio **25** con una anilina de la fórmula **35** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **56**.

Esquema 13



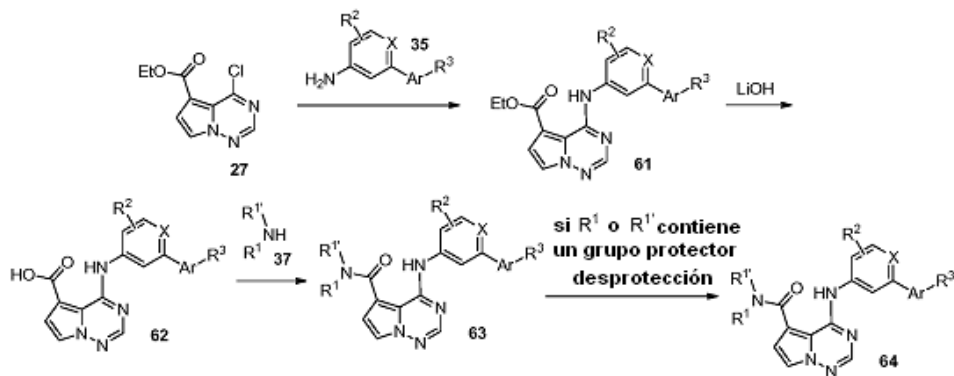
Los compuestos de fórmula **60** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 14. El compuesto intermedio **25** se puede tratar con una anilina de la fórmula **57** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C para formar compuestos de fórmula **58**. El compuesto intermedio **58** se puede tratar con azida sódica para formar el compuesto intermedio de fórmula **59** seguido de hidrogenación con paladio sobre carbono en un cosolvente tal como EtOH o EtOAc para proporcionar los compuestos de la fórmula **60**.

Esquema 14



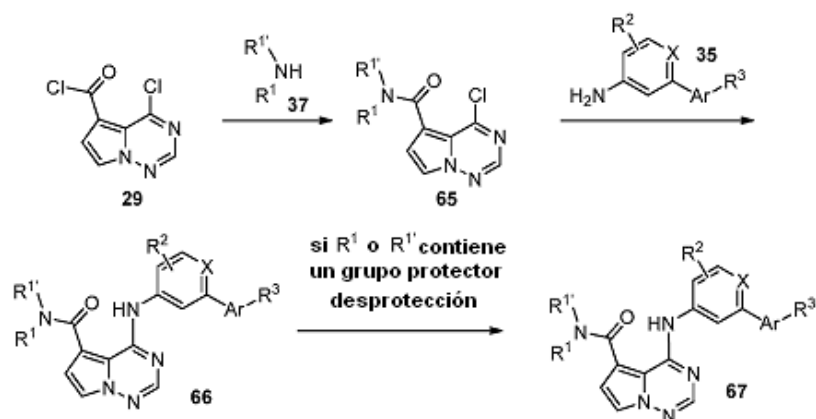
Los compuestos de fórmula **61**, **63**, y **64** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 15. El tratamiento del compuesto intermedio **27** con una anilina de la fórmula **35** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **61**. El tratamiento de los compuestos intermedios **61** con una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como MeOH, THF o agua, o una combinación de los mismos puede proporcionar los compuestos de la fórmula **62**. El tratamiento de los ácidos **62** con aminas tales como **37** en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU o HBTU en un disolvente tal como DMF o DCM proporciona los compuestos de fórmula **63**. Si R^1 o R^1 contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **64**.

Esquema 15



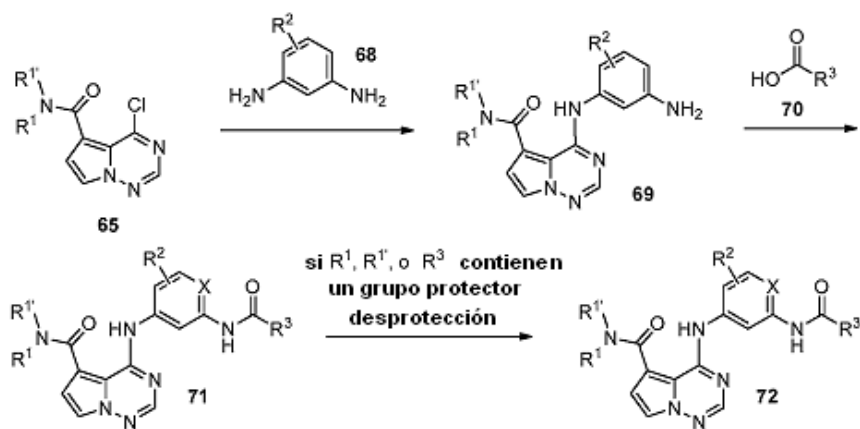
Los compuestos de fórmula **66** y **67** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 16. El compuesto intermedio **29** se puede tratar con una amina de la fórmula **37** en presencia de una base tal como DIEA o TEA en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C para formar los compuestos de fórmula **65**. El tratamiento de **65** con una anilina de la fórmula **35** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C puede proporcionar los compuestos de fórmula **66**. Si R^1 o R^1 contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **67**.

Esquema 16



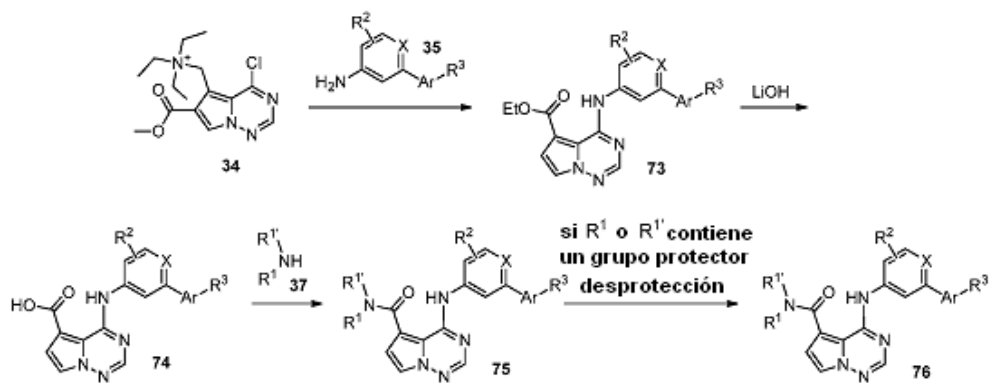
Los compuestos de fórmula **71** y **72** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 17. El tratamiento del compuesto intermedio **65** con una anilina de la fórmula **68** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C puede proporcionar los compuestos de fórmula **69**. El compuesto intermedio **69** se puede tratar con ácidos de la fórmula **70** en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC o HATU en un disolvente tal como DMF o DCM para proporcionar los compuestos de la fórmula **71**. Si R¹, R^{1'} o R³ contienen un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3^a ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **72**.

Esquema 17

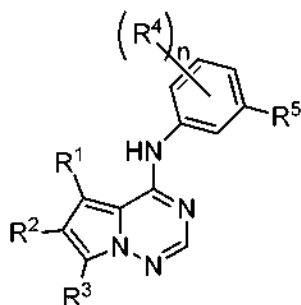


Los compuestos de fórmula **75** y **76** se preparan con los métodos que se destacan en el Esquema 18. El tratamiento del compuesto intermedio **34** con una anilina de la fórmula **35** en un disolvente tal como acetonitrilo a temperaturas que varían de 50 °C a 120 °C proporciona los compuestos de fórmula **73**. El tratamiento de los compuestos intermedios **73** con una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como MeOH, THF o agua, o una combinación de los mismos puede proporcionar los compuestos de la fórmula **74**. El tratamiento de ácidos **74** con aminas tales como **37** en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU o HBTU en un disolvente tal como DMF o DCM proporciona los compuestos de fórmula **75**. Si R¹, R^{1'} o R³ contiene un grupo amino u otro grupo funcional que esté protegido, el grupo protector se puede retirar mediante tratamiento del sustrato con los reactivos apropiados como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* (Greene, Wuts; 3^a ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) para proporcionar los compuestos de fórmula **76**.

Esquema 18



En la Tabla 1 se enumeran diversos de fórmula (I) sintetizados usando los Esquemas 9-12. AAK1



(I)

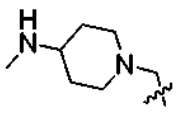
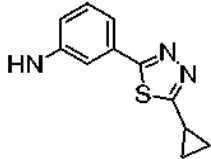

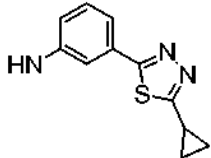
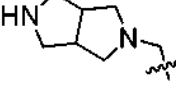
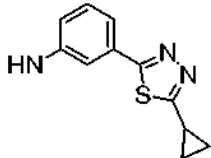
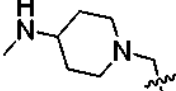
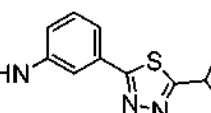

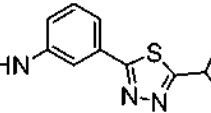
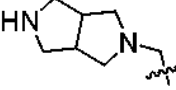
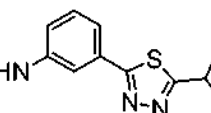
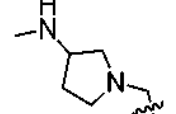
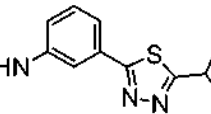
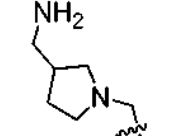
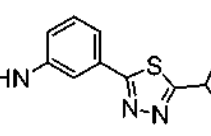
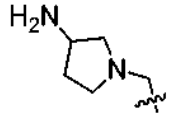
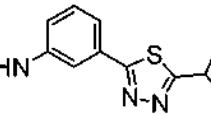
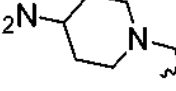
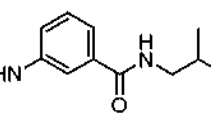
5

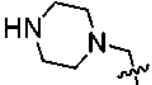
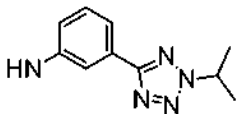
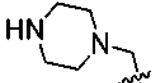
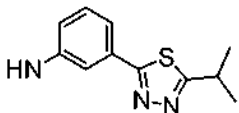
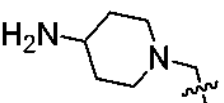
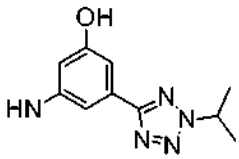
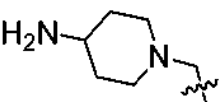
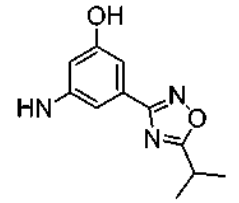
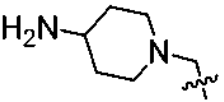
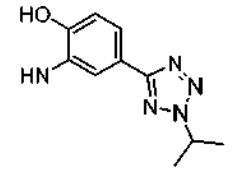
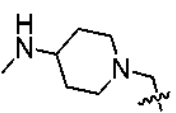
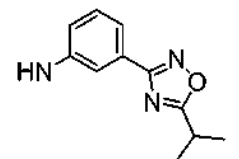
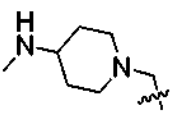
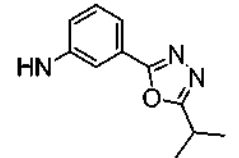
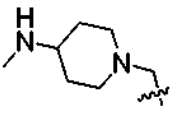
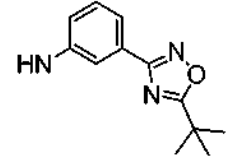
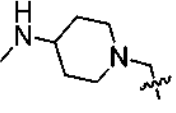
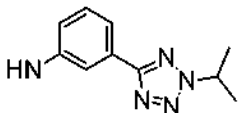
Tabla 1

Ej.	R ¹		R ²	R ³	(M+H) ⁺
1			H	H	390,2
2			H	H	433,4
3			H	H	449,2

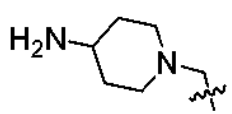
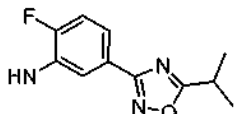
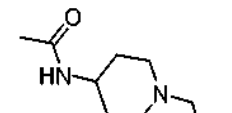
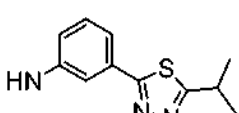
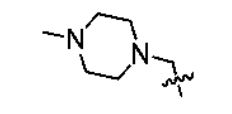
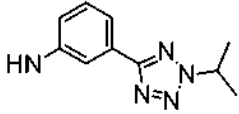
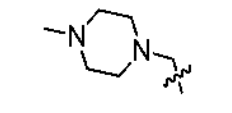
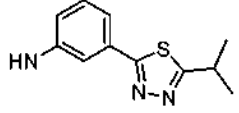
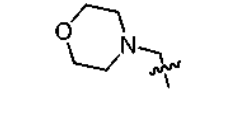
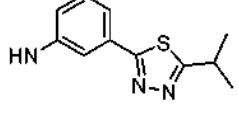
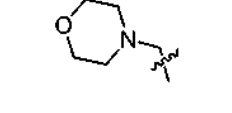
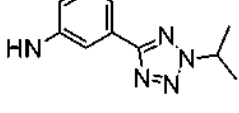
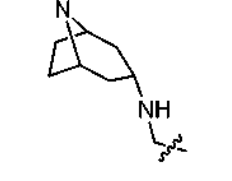
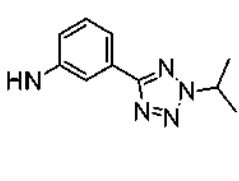

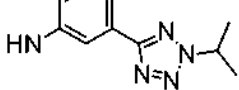
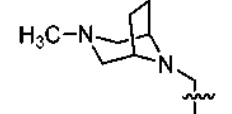
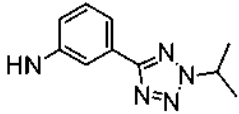
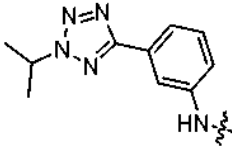
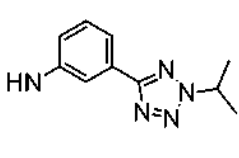
4			H	H	349,3
5			H	H	447,4
6			H	H	461,4
7			H	H	406,3
8			H	H	433,4
9			H	H	449,3
10			H	H	463,4
11			H	H	439,1
12			H	H	403,3
13			H	H	405,2

14			H	H	407,2
15			H	H	418,3
16			H	H	467,2
17			H	H	421,3
18			H	H	435,3
19			H	H	393,3
20			H	H	433,2
21			H	H	449,3
22			H	H	473,3
23			H	H	447,3

24			H	H	461,3
25			H	H	419,2
26			H	H	459,2
27			H	H	463,3
28			H	H	421,3
29			H	H	461,3
30			H	H	449,3
31			H	H	449,3
32			H	H	435,3
33			H	H	422,4

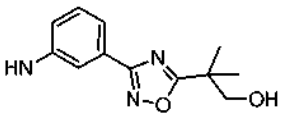
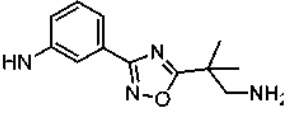
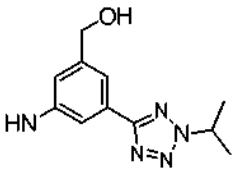
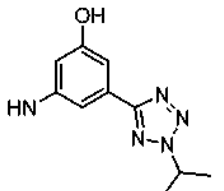
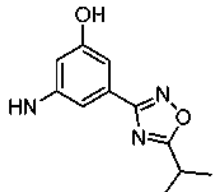
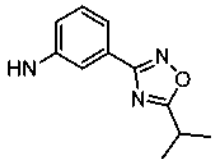
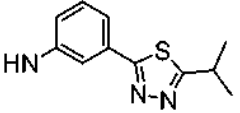
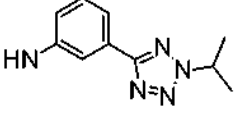
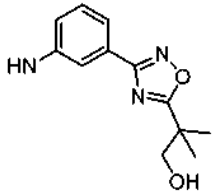
34			H	H	419,3
35			H	H	435,2
36			H	H	449,3
37			H	H	449,2
38			H	H	449,3
39			H	H	447,2
40			H	H	447,2
41			H	H	461,2
42			H	H	447,3

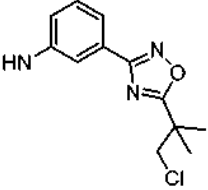
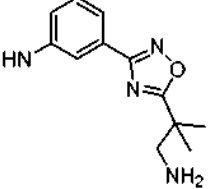
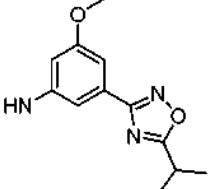
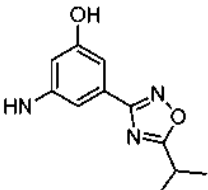
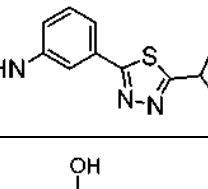
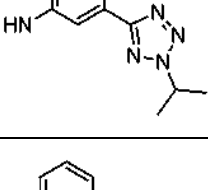
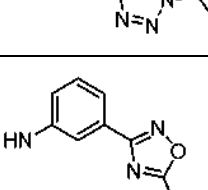
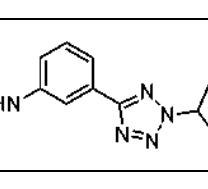
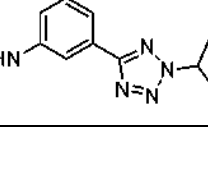
43			H	H	467,2
44			H	H	465,2
45			H	H	467,2
46			H	H	451,3
47			H	H	431,2
48			H	H	465,4
49			H	H	451,3
50			H	H	451,3
51			H	H	451,2

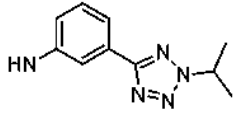
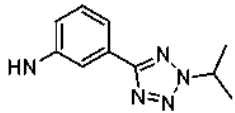
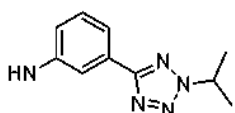
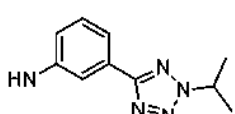
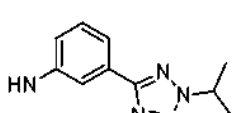
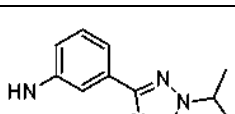
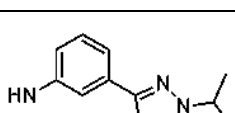
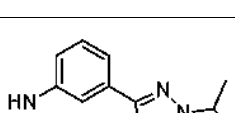
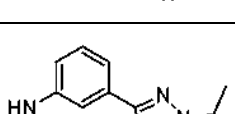
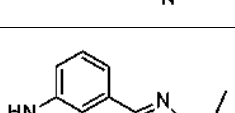
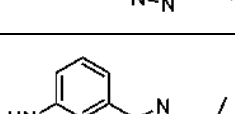
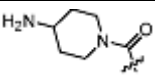
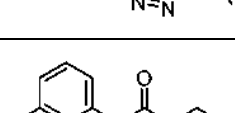
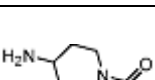
52			H	H	451,3
53			H	H	491,4
54			H	H	433,2
55			H	H	449,2
56			H	H	436,1
57			H	H	420,2
58			H	H	473,4
59			H	H	460,4
60			H	H	459,4
61			H	H	536,3

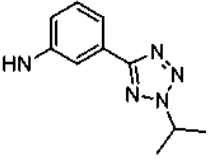
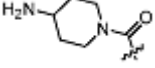
62			H	H	491,2
63			H	H	364,2
64			H	H	415,1
65			H	H	443,3
66			H	H	389,2
67			H	H	451,3
68			H	Br	468,2
69			H	H	423,3
70			H	H	437,3
71			H	H	436,4

72			H	H	483,4
73			H	H	459,3
74			H	H	472,3
75			H	H	472,3
Ejemplo		R ¹	R ²	R ³	(M+H) ⁺
76		H	H	H	321,2
77		H	H	H	321,0
78		H	H	H	369,0
79		H	H	H	337,0
80		H	H	H	321,0

81		H	H	H	351,0
82		H	H	H	351,1
83		H	H	H	351,0
84		H	H	H	337,1
85		H	H	H	337,1
86		Me	H	H	335,3
87		Me	H	H	351,2
88		Me	H	H	335,3
89		Me	H	H	365,2

90		Me	H	H	383,2
91		Me	H	H	364,2
92		Me	H	H	365,2
93		Me	H	H	351,1
94		CO ₂ Et	H	H	409,0
95		CO ₂ Et	H	H	409,0
96		CO ₂ Et	H	H	393,2
97		CO ₂ Et	H	H	393,2
98		CH ₂ OH	H	H	351,2

99		CH ₂ NH ₂	H	H	350,2
100		CH ₂ OMe	H	H	365,2
101		CONMe ₂	H	H	392,3
102		CH ₂ NMe ₂	H	H	378,2
103		CONHMe	H	H	378,2
104		CONHEt	H	H	392,1
105		CONHCH ₂ cycPr	H	H	418,1
106		CONH/Pr	H	H	406,1
107		CONHCH ₂ CN	H	H	403,1
108		CONHCH ₂ CH ₂ OMe	H	H	422,1
109			H	H	447,2
110			H	H	465,3

111			CO ₂ Me	H	491,3
-----	---	---	--------------------	---	-------

Descripción de realizaciones específicas

En los siguientes ejemplos, los espectros de RMN de protón se registraron en cualquiera de un espectrómetro de RMN Bruker 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en valores de δ con respecto a tetrametilsilano. La cromatografía líquida (LC)/espectros de masas se realizaron en un Shimadzu LC acoplado a un Micromass ZQ de Waters. Los tiempos de retención por HPLC se obtuvieron usando al menos uno de los siguientes métodos:

10 Método A:

Columna sunfire C18 de Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = H₂O con TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo con TFA al 0,1 %; 1 - 15 min, B al 10 % \rightarrow B al 95 %; 15 - 18 min, B al 95 %; caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 18 min.

15

Método B:

Columna Xbridge de fenilo de Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = H₂O con TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo con TFA al 0,1 %, 1 - 15 min, B al 10 % \rightarrow B al 95 %; 15 - 18 min, B al 95 %; caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 18 min.

20

Método C:

Columna YMC C18 S5 de Waters analytical (4,6 x 50 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - H₃PO₄ al 0,2 %, B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - H₃PO₄ al 0,2 %, 1 - 19 min, B al 0 % \rightarrow B al 100 %; 19 - 20 min, B al 100 %; caudal = 4 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 20 min.

25

Método D:

Columna YMC C18 S5 de Waters analytical (4,6 x 50 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - H₃PO₄ al 0,2 %, B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - H₃PO₄ al 0,2 %, 1 - 30 min, B al 0 % \rightarrow B al 100 %; caudal = 2,5 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 30 min.

30

Método E:

Columna sunfire C18 de Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = H₂O con TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo con TFA al 0,1 %; 1 - 20 min, B al 10 % \rightarrow B al 95 %; 20 - 23 min, B al 95 %; caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 23 min.

35

40 Método F:

Columna Xbridge de fenilo de Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = H₂O con TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo con TFA al 0,1 %, 1 - 20 min, B al 10 % \rightarrow B al 95 %; 20 - 23 min, B al 95 %; caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 23 min.

45

Método G:

Columna YMC C18 S5 de Waters analytical (4,6 x 50 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - H₃PO₄ al 0,2 %, B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - H₃PO₄ al 0,2 %, 1 - 17 min, B al 0 % \rightarrow B al 100 %; caudal = 4 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 17 min.

50

Método H:

Columna sunfire C18 de Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m); fase móvil: A = H₂O con TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo con TFA al 0,1 %; 1 - 27 min, B al 10 % \rightarrow B al 95 %; 27 - 30 min, B al 95 %; caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 30 min.

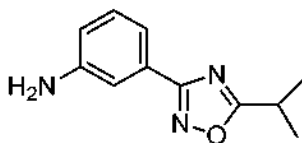
55

Método I:

Columna Xbridge de fenilo de Waters analytical (4,6 x 150 mm, 3,5 μ m), fase móvil: A = H₂O con TFA al 0,1 %, B = acetonitrilo con TFA al 0,1 %, 1 - 27 min, B al 10 % \rightarrow B al 95 %; 27 - 30 min, B al 95 %; caudal = 1 ml/min; λ = 254 nm; tiempo de desarrollo = 30 min.

Los procedimientos experimentales para la preparación de los compuestos intermedios usados en la síntesis de productos finales (compuestos de fórmula (I)) se muestran a continuación. Los procedimientos que siguen a continuación son procedimientos representativos. Un experto en la materia observará que se pueden preparar análogos con otros grupos alquilo o arilo en R² y R³ (Esquemas 1-4) de una manera similar.

3-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina



15

Parte A. (Z)-N'-hidroxi-3-nitrobenzoimidamida

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (62,2 g, 894 mmoles) en piridina (200 ml) a 0 °C se añadió 3-nitrobenzonitrilo (22,08 g, 149 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) y se lavó con NH₄Cl Ac. satd., NaHCO₃ ac. satd. y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener (Z)-N'-hidroxi-3-nitrobenzoimidamida en bruto (32 g, rendimiento de un 81 %). El producto se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 182 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₈N₃O₃ 182,1].

25 Parte B. 5-Isopropil-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol

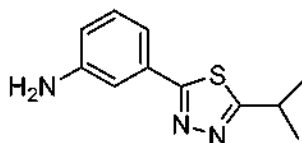
A una solución de cloruro de isobutirilo (4,13 g, 38,8 mmoles) en piridina seca (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió CDI (6,28 g, 38,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió (Z)-N'-hidroxi-3-nitrobenzoimidamida (5,4 g, 29,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró para retirar the piridina. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 % \rightarrow 60 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5-isopropil-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (4,91 g, rendimiento de un 71 %) en forma de un aceite de color rojizo:

35 LCMS (ESI) *m/e* 234 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₂N₃O₃ 234,1].

Parte C. 3-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina

A una solución de 5-isopropil-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (4,91 g, 21,05 mmoles) en etanol absoluto (50 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (13,51 g, 253 mmoles). A la suspensión agitada se añadió cinc en polvo (19,27 g, 295 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. No se observó reacción. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. El consumo completo del material de partida se observó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (3,69 g, 86 % rendimiento de un). El producto se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 204 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₂N₃O₃ 204,1].

50 3-(5-Isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina



Parte A. N'-isobutiril-3-nitrobenzohidrazida

55 A una solución de hidrazida del ácido isobutírico (1,101 g, 10,78 mmoles) en diclorometano (80 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (1,882 ml, 10,78 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió

cloruro de 3-nitrobenzoilo (2,00 g, 10,78 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El producto precipitó rápidamente en forma de un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner y el sólido se lavó con hexanos fríos y a continuación se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar *N*-isobutiril-3-nitrobenzohidrazida (2,09 g, rendimiento de un 77 %). LCMS (ESI) *m/e* 252 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₄N₃O₄ 252,1].

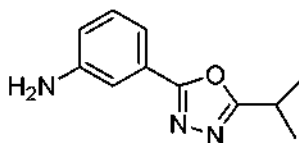
Parte B. 2-Isopropil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol

A una solución de *N*-isobutiril-3-nitrobenzohidrazida (3,9 g, 15,52 mmoles) en tolueno seco (120 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió reactivo de Lawesson (11,30 g, 27,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Se observó el consumo completo del material de partida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 % → 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol (2,92 g, rendimiento de un 75 %). LCMS (ESI) *m/e* 250 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₃N₃O₂S 250,1].

Parte C. 3-(5-Isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina

A una solución del 2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol (2,92 g, 11,71 mmoles) en etanol absoluto (200 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (7,52 g, 141 mmoles). A la suspensión agitada se añadió cinc en polvo (10,72 g, 164 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. No se observó reacción. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. El consumo completo del material de partida se observó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (2,39 g, rendimiento de un 93 %). El producto se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 220 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₄N₃S 220,1].

3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina



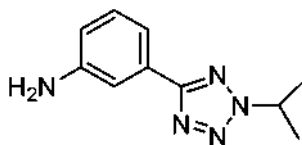
Parte A. 2-Isopropil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol

A una solución de *N*-isobutiril-3-nitrobenzohidrazida (1,354 g, 5,39 mmoles), preparada como anteriormente, en diclorometano (60 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió tetrabromuro de carbono (3,57 g, 10,78 mmoles) seguido de trifenilfosfina (2,83 g, 10,78 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía éter dietílico (100 ml) y KHSO₄ 1 M (50 ml). La fase de éter se separó, se lavó con NaHCO₃ (1 x 50 ml) solución salina saturada (1 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (1,03 g, 4,11 mmoles, rendimiento de un 76 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 234,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₂N₃O₃ 234,1].

Parte B.

A una solución de 2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (1,03 g, 4,11 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió cinc en polvo (3,84 g, 58,7 mmoles) y cloruro de amonio (2,7 g, 50,5 mmoles). A continuación, la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (0,95 g, 3,74 mmoles, rendimiento de un 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. El material se mantuvo sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 204,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₁₄N₃O 204,1].

3-(2-Isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina

5 *Parte A. 5-(3-Nitrofenil)-2H-tetrazol*

Una mezcla de 3-nitrobenzocitrilo (2,00 g, 13,50 mmoles), azida sódica (5,27 g, 81 mmoles) y clorhidrato de amoníaco (4,33 g, 81 mmoles) en DMF (30 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y a continuación se vertió en (200 ml) HCl 1 N y se diluyó con agua (100 ml). El precipitado que se formó se recogió para proporcionar 5-(3-nitrofenil)-2H-tetrazol (2,5 g, rendimiento de un 97 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

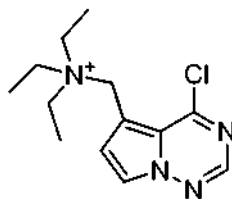
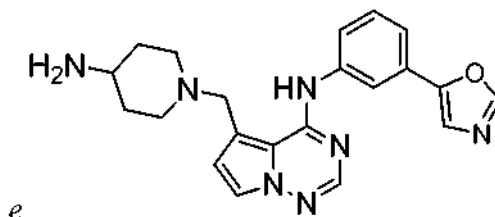
15 *Parte B. 2-Isopropil-5-(3-nitrofenil)-2H-tetrazol*

Una mezcla de 5-(3-nitrofenil)-2H-tetrazol (200 mg, 1,046 mmoles), 2-yodopropano (0,125 ml, 1,256 mmoles) y carbonato potásico (318 mg, 2,302 mmoles) en DMF (20 ml) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-2H-tetrazol (200 mg, rendimiento de un 82 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 *Parte C. 3-(2-Isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina*

A una mezcla de 2-isopropil-5-(3-nitrofenil)-2H-tetrazol (200 mg, 0,858 mmoles) y cloruro de amonio (550 mg, 10,29 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió cinc en polvo (785 mg, 12,01 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró y se volvió a disolver en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (170 mg, 98 % rendimiento de un) en forma de un aceite de color marrón, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 204,3 [(M+H)⁺, calc. para C₁₀H₁₄N₅ 204,1].

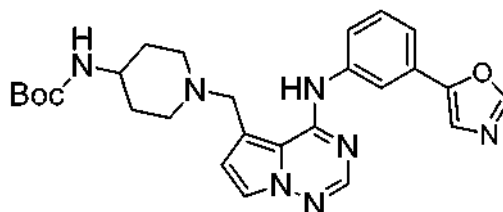
Los procedimientos experimentales para la preparación de productos finales (compuestos de fórmula (I) se describen a continuación.

35 **Ejemplo 1***5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina*

40

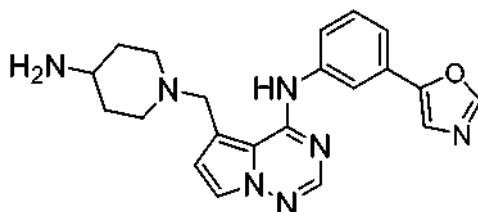
Parte A. *N*-((4-cloropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio

A una solución de 5-(bromometil)-4-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazina (9,8 g, 39,8 mmoles) (preparado al igual que en el documento WO 03/042172 A2) en THF seco (200 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (12,75 ml, 91 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El sólido de color marrón claro se recogió por filtración al vacío y se lavó con THF frío. El sólido se secó al vacío para obtener *N*-((4-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio (5,012 g, 18,72 mmoles, rendimiento de un 47 %) en forma de un sólido de color castaño. El material se mantuvo sin purificación adicional (almacenado en atmósfera de nitrógeno en un desecador seco hasta que fuera necesario). LCMS (ESI) *m/e* 267,2 [(M)⁺, calc. para C₁₃H₂₀ClN₄ 267,1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 9H).



15 Parte B. 1-((4-(3-(oxazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de *N*-((4-cloropirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio, sal de bromuro (0,1 g, 0,288 mmoles) en acetonitrilo seco (4 ml) en un tubo para microondas lavado abundantemente con nitrógeno se añadió 3-(oxazol-5-il)anilina (0,046 g, 0,288 mmoles). El tubo de reacción se tapó y se calentó en un microondas a 75 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió 4-(*N*-BOC amino)-piperidina (0,058 g, 0,288 mmoles) y DIEA (0,126 ml, 0,719 mmoles). El tubo de reacción se tapó de nuevo y se calentó en un microondas a 75 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo que contenía TEA al 0,5 %). Se obtuvo 1-((4-(3-(oxazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (0,099 g, 0,202 mmoles, rendimiento de un 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 490,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₂N₇O₃ 490,3].

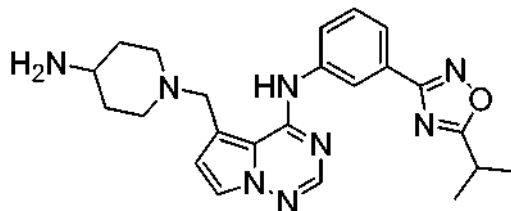


30 Parte C. 5-((4-(4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

A una solución de 1-((4-(3-(oxazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il-carbamato de *tert*-butilo (0,099 g, 0,202 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0,156 ml, 2,022 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (columna Xterra de 30 x 100 mm y un 10-100 % de B, gradiente de 18 minutos, desarrollo de 20 minutos; Disolvente A: 90 % de agua, 10 % de Metanol, 0,1 % de TFA; Disolvente B: 10 % de Agua, 90 % de Metanol, 0,1 % de TFA). Se obtuvo 5-((4-(4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0538 g, 0,105 mmoles, rendimiento de un 52 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 390,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₄N₇O 390,2]. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 8,26 (s, 1H), 7,70 - 7,46 (m, 6H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,22 - 2,98 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,76 (s a, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 2,28 min.

Ejemplo 2

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



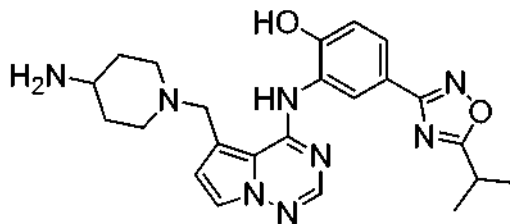
5

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,117 g, 0,575 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,1344 g, 0,281 mmoles, rendimiento de un 49 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color rojizo. LCMS (ESI) m/e 433,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₂₉N₈O 433,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,45 (s a, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 5,90 min.

15

Ejemplo 3

2-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol



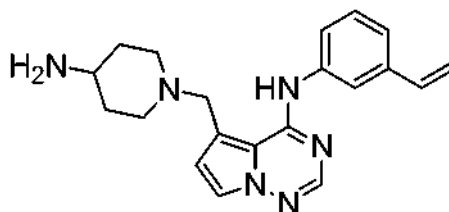
20

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 2-amino-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol (0,246 g, 1,122 mmoles) para proporcionar 2-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol, TFA (0,0532 g, 0,078 mmoles, rendimiento de un 25 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 449,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₈O₂ 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,89 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,44, 2,14 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 2,77 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,77 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,96 (s, 1 H), 3,59 (d, J = 10,58 Hz, 2 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,91 - 3,09 (m, 2 H), 2,18 (d, J = 12,34 Hz, 2 H), 1,80 (d, J = 13,35 Hz, 2 H), 1,42 (d, J = 7,05 Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 5,70 min.

30

Ejemplo 4

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-vinilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



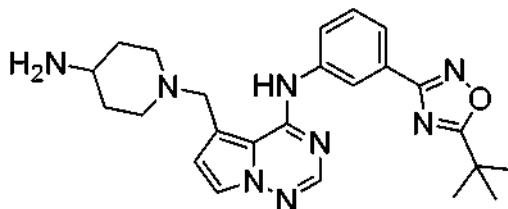
35

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-vinilanilina (0,134 g, 1,122 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-vinilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,143 g, 0,245 mmoles, rendimiento de un 22 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color marrón pálido. LCMS (ESI) m/e 349,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅N₆ 349,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 - 6,69 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 17,6, 0,5 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,63 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,07 (s a, 2H), 2,23 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,76 (s a, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 3,19 min.

40

Ejemplo 5

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(*terc*-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



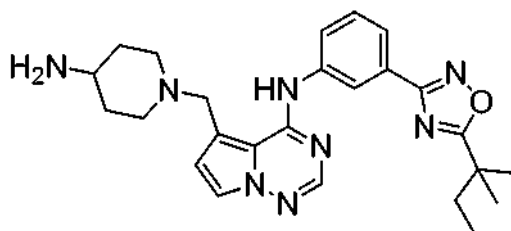
5

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,110 g, 0,505 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,103 g, 0,210 mmoles, rendimiento de un 42 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) *m/e* 447,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₈O 447,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,44 (s a, 1H), 3,14 (s a, 2H), 2,25 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,79 (s a, 2H), 1,47 (s, 9H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 6,96 min.

10

Ejemplo 6

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(*terc*-pentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



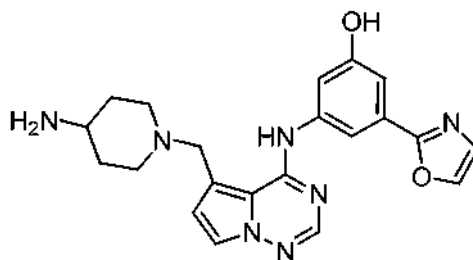
20

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-*terc*-pentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,133 g, 0,575 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-*terc*-pentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,142 g, 0,280 mmoles, rendimiento de un 49 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 461,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₃N₈O 461,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,83 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 0,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,98 min.

25

Ejemplo 7

3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(oxazol-2-il)fenol



35

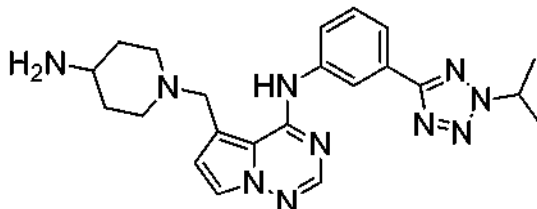
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-amino-5-(oxazol-2-il)fenol (62 mg, 0,352 mmoles) para proporcionar 3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(oxazol-2-il)fenol, sal de bis-HCl (14 mg, 0,028 mmoles, rendimiento de un 7 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 406,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₄N₇O₂ 406,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,80 (t, *J* = 1,64 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 2,52 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J* = 2,14 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 0,76 Hz, 1 H),

40

H), 7,21 (dd, $J = 2,27, 1,51$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 2,52$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 2,76 - 2,93 (m, 1 H), 2,13 - 2,29 (m, 2 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 1,55 - 1,69 (m, 2 H); tiempo de retención por HPLC (método D): $t_R = 4,52$ min.

5 Ejemplo 8

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



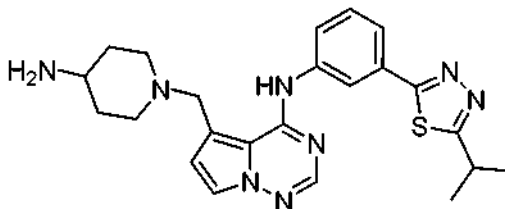
10

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (3,0 g, 8,63 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 HCl (1,37 g, 2,68 mmoles, rendimiento de un 31 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 433,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₉N₁₀ 433,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,01 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,65 (t, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,40 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,77$ Hz, 1 H), 5,12 - 5,24 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,71 (d, $J = 11,33$ Hz, 2 H), 3,40 - 3,52 (m, 1 H), 3,11 - 3,25 (m, 2 H), 2,26 (d, $J = 12,34$ Hz, 2 H), 1,74 - 1,89 (m, 2 H), 1,68 (d, $J = 6,55$ Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método E): $t_R = 4,04$ min; tiempo de retención por HPLC (método F): $t_R = 5,18$ min.

15

20 Ejemplo 9

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



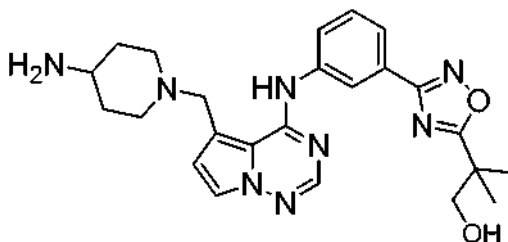
25

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (40 mg, 0,182 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (54,2 mg, 0,111 mmoles, rendimiento de un 7 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 449,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₈S 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 6,63 (d, $J = 2,52$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,51 (dt, $J = 13,79, 6,83$ Hz, 1 H), 3,20 (d, $J = 12,09$ Hz, 2 H), 2,98 - 3,13 (m, 1 H), 2,20 - 2,34 (m, 2 H), 1,97 - 2,08 (m, 2 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H); tiempo de retención por HPLC (método D): $t_R = 7,51$ min.

30

35 Ejemplo 10

2-(3-(3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol

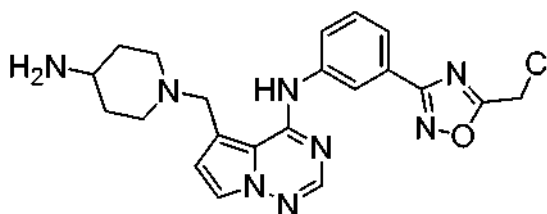


40

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 2-(3-(3-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol (0,134 g, 0,575 mmoles) para proporcionar 2-(3-(3-(5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol, HCl (0,130 g, 0,258 mmoles, rendimiento de un 41 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 463,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₈O₂ 463,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,69 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,52 - 3,36 (m, 1H), 3,22 - 3,00 (m, 2H), 2,25 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,87 - 1,67 (m, 2H), 1,44 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 5,02$ min.

10 Ejemplo 11

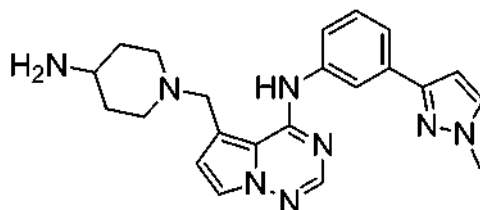
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



15 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,060 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0155 g, 0,027 mmoles, rendimiento de un 10 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 439,1 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₄ClN₈O 439,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método G): $t_R = 4,11$ min.

25 Ejemplo 12

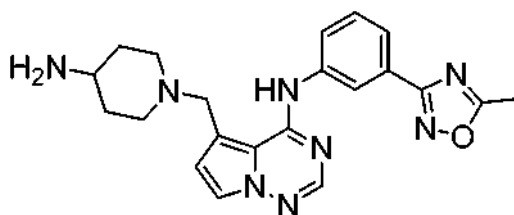
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



30 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (0,050 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0726 g, 0,139 mmoles, rendimiento de un 49 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 403,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₈ 403,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (dt, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,24 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método G): $t_R = 2,82$ min.

35 Ejemplo 13

40 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

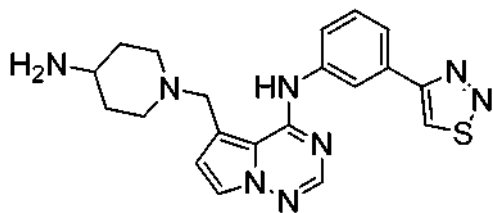


Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,065 g, 0,373 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-

5 $f[1,2,4]$ triazin-4-amina, TFA (0,041 g, 0,078 mmoles, rendimiento de un 27 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 405,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅N₈O 405,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,67 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,24 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método G): $t_R = 2,98$ min.

Ejemplo 14

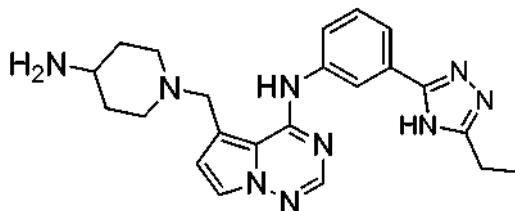
10 *N*-(3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)-5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1- $f[1,2,4]$ triazin-4-amina



15 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)anilina (0,066 g, 0,373 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)-5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2- $f[1,2,4]$ triazin-4-amina, TFA (0,0244 g, 0,046 mmoles, rendimiento de un 16 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 407,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₃N₈S 407,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,32 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,66 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método G): $t_R = 2,66$ min.

Ejemplo 15

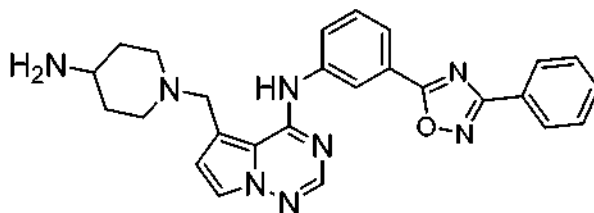
20 *5*-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1- $f[1,2,4]$ triazin-4-amina



25 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (0,070 g, 0,373 mmoles) para proporcionar *5*-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2- $f[1,2,4]$ triazin-4-amina, TFA (0,0278 g, 0,051 mmoles, rendimiento de un 18 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 418,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈N₉ 418,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,66 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,19 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (c, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método G): $t_R = 2,43$ min.

Ejemplo 16

30 *5*-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1- $f[1,2,4]$ triazin-4-amina

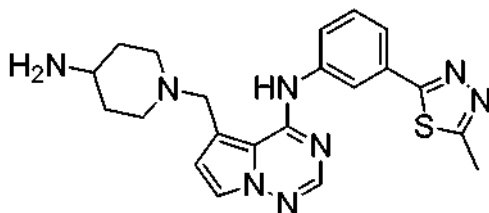


40 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina (0,088 g, 0,373 mmoles) para proporcionar *5*-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-

5 δ [1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0482 g, 0,082 mmoles, rendimiento de un 29 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 467,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₂₇N₈O 467,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,15 - 8,09 (m, 2H), 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 6H), 6,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,70 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 3,13 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método G): t_R = 7,20 min.

Ejemplo 17

10 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

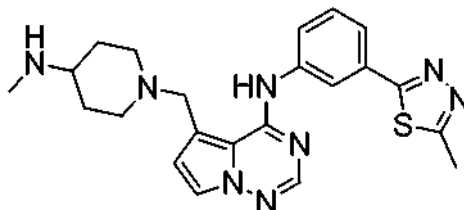


15 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,055 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,027 g, 0,049 mmoles, rendimiento de un 17 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 421,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅N₈S 421,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,66 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 11,3 Hz, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 3,85 min.

20

Ejemplo 18

N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



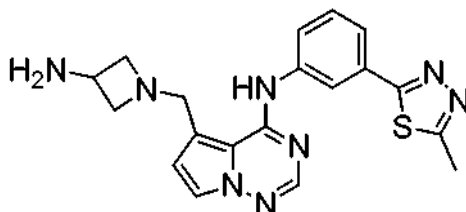
25

30 Preparado al igual que en el Ejemplo 1 usando 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,055 g, 0,288 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,062 g, 0,288 mmoles) para proporcionar N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,006 g, 0,011 mmoles, rendimiento de un 4 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 435,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₈S 435,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,58 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,29 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,88 - 1,66 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 4,18 min.

35

Ejemplo 19

5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

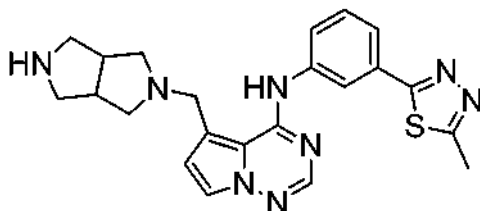


40

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,055 g, 0,288 mmoles) y azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-*N*-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazín-4-amina, TFA (0,012 g, 0,023 mmoles, rendimiento de un 8 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 393,3 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₁N₈S 393,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,04 (s, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,34 - 4,19 (m, 3H), 3,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 4,90 min.

Ejemplo 20

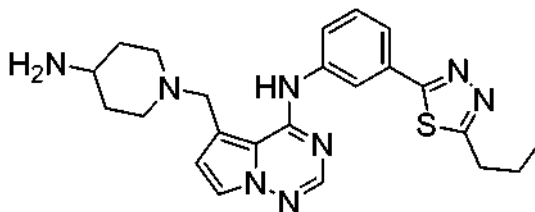
5-((hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil)-*N*-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazín-4-amina



15 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,055 g, 0,288 mmoles) y hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,061 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil)-*N*-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazín-4-amina, TFA (0,0092 g, 0,016 mmoles, rendimiento de un 6 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 433,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₅N₈S 433,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 4,52 min.

Ejemplo 21

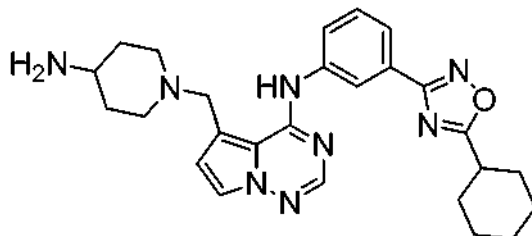
5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-*N*-(3-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazín-4-amina



30 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y piperidín-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,058 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-*N*-(3-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazín-4-amina, TFA (0,007 g, 0,012 mmoles, 4 % rendimiento de un para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 449,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₈S 449,2 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,14 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 6,14 min.

Ejemplo 22

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

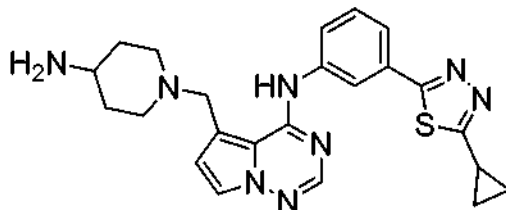
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,070 g, 0,288 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,058 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,079 g, 0,133 mmoles, rendimiento de un 46 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) *m/e* 473,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃N₈O 473,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,60 (m, 7H), 1,54 - 1,24 (m, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 9,07 min.

15

Ejemplo 23

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

20



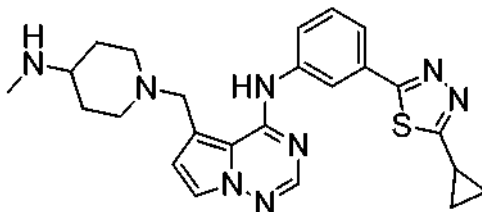
25

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,062 g, 0,288 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,058 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,030 g, 0,053 mmoles, rendimiento de un 19 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 447,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₇N₈S 447,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 3,43 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,50 (tt, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 5,49 min.

30

Ejemplo 24

35 N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



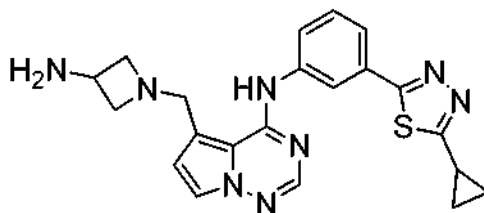
40

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,062 g, 0,288 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,062 g, 0,288 mmoles) para proporcionar N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0247 g, 0,043 mmoles, rendimiento de un 15 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e*

461,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₉N₈S 461,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,69 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (tt, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,10 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 5,71 min.

Ejemplo 25

5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,062 g, 0,288 mmoles) y azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,009 g, 0,017 mmoles, rendimiento de un 6 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 419,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₃N₈S 419,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,34 - 4,22 (m, 3H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 2,51 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 6,90 min.

Ejemplo 26

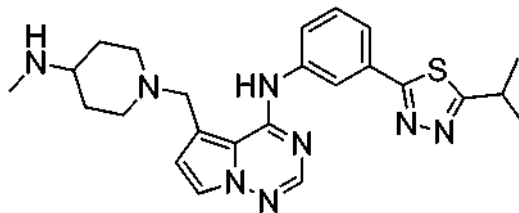
N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,062 g, 0,288 mmoles) y hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,061 g, 0,288 mmoles) para proporcionar N-(3-(5-ciclo-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,027 g, 0,046 mmoles, rendimiento de un 16 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 459,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₇N₈S 459,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 4H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,50 (tt, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,17 - 1,09 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 6,31 min.

Ejemplo 27

N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



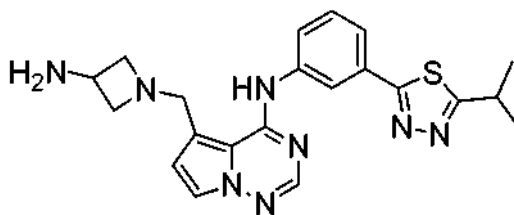
5

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,062 g, 0,288 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0051 g, 8,67 μ moles, rendimiento de un 3 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 463,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₈S 463,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (s, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,60 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,51 (dt, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 2,87 (s a, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,30 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 8,19 min.

15

Ejemplo 28

5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



20

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y azetidín-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,009 g, 0,016 mmoles, rendimiento de un 6 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 421,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅N₈S 421,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 3H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 3,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,51 (quin, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,36 min.

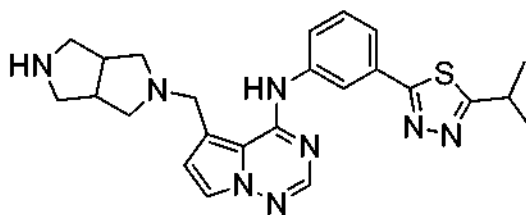
25

30

Ejemplo 29

5-((hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

35



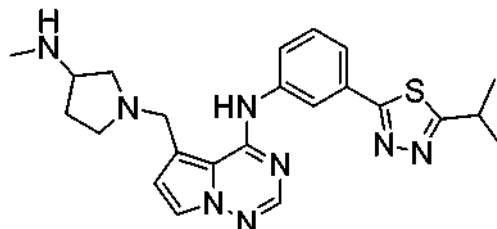
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,061 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0111 g, 0,019 mmoles, rendimiento de un 7 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 461,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₉N₈S 461,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H),

40

7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 4H), 3,16 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 6,84$ min.

5 Ejemplo 30

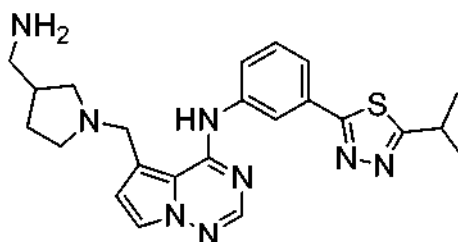
N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y metil(pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,058 g, 0,288 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0137 g, 0,024 mmoles, rendimiento de un 8 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 449,3 [($M+H$)⁺, calc. para $C_{23}H_{29}N_8S$ 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,07 - 7,96 (m, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,71 (dd, $J = 11,8, 8,1$ Hz, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 11,7, 6,9$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,62 - 2,46 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 8,31$ min.

Ejemplo 31

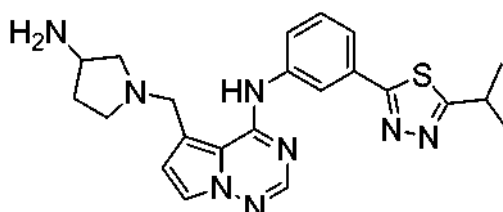
5-((3-(aminometil)pirrolidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo (0,058 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((3-(aminometil)pirrolidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0178 g, 0,031 mmoles, rendimiento de un 11 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 449,3 [($M+H$)⁺, calc. para $C_{23}H_{29}N_8S$ 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,58 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 5,38$ min.

Ejemplo 32

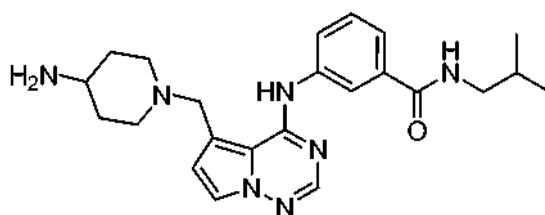
5-((3-(aminopirrolidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,063 g, 0,288 mmoles) y pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,054 g, 0,288 mmoles) para proporcionar 5-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0216 g, 0,039 mmoles, rendimiento de un 13 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 435,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₆S 435,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,71 (dt, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,79 - 3,78 (m, 1H), 3,79 (dd, *J* = 12,2, 8,2 Hz, 1H), 3,57 - 3,32 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,33 min.

10 Ejemplo 33

*3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)amino)-*N*-isobutilbenzamida*

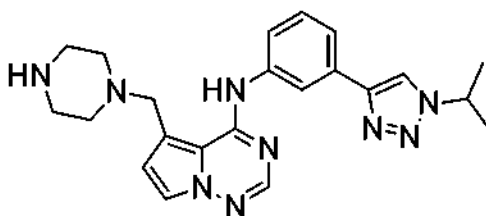


Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-amino-*N*-isobutilbenzamida (41,5 mg, 0,216 mmoles) (0,063 g, 0,288 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (43,2 mg, 0,216 mmoles) para proporcionar 3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)-*N*-isobutilbenzamida, 2 TFA (101 mg, 0,152 mmoles, rendimiento de un 71 % para 2 etapas) en forma de semisólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 422,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₂N₇O 422,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 - 7,57 (m, 2 H), 7,51 (d, *J* = 2,77 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 2,77 Hz, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,56 (d, *J* = 12,59 Hz, 2 H), 3,38 (t, *J* = 1,71 Hz, 1 H), 3,21 (d, *J* = 7,05 Hz, 2 H), 2,90 (t, *J* = 12,21 Hz, 2 H), 2,20 (d, *J* = 13,09 Hz, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, *J* = 13,58, 6,74, 6,74, 6,74, 6,74 Hz, 1 H), 1,76 (c, *J* = 12,51 Hz, 2 H), 0,96 (d, *J* = 6,55 Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método A): *t_R* = 4,00 min; tiempo de retención por HPLC (método B): *t_R* = 4,70 min.

25

Ejemplo 34

N-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



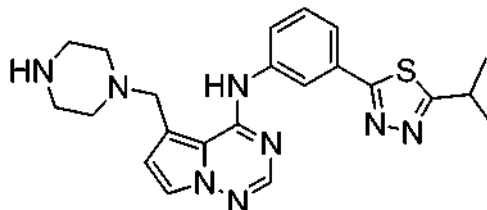
30

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,169 g, 0,831 mmoles) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,155 g, 0,831 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,055 g, 0,084 mmoles, rendimiento de un 10 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) *m/e* 419,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇N₁₀ 419,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,16 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 4H), 3,07 - 2,95 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 8,22 min.

40

Ejemplo 35

N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



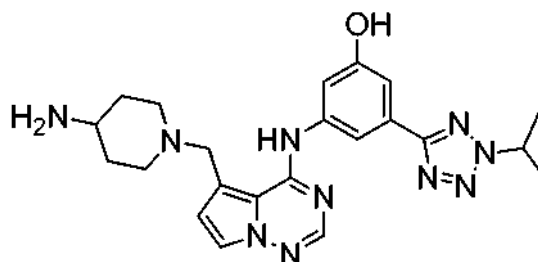
5

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,182 g, 0,828 mmoles) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,154 g, 0,828 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0384 g, 0,057 mmoles, rendimiento de un 9 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 435,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₈S 435,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 3H), 6,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 5H), 2,90 (s a, 4H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 9,16 min.

10

Ejemplo 36

3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol



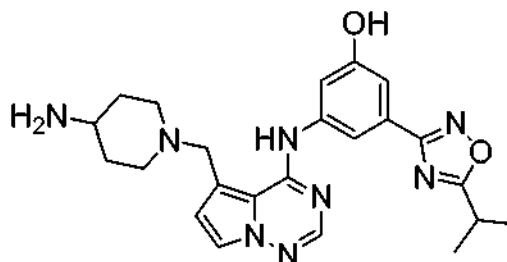
20

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-amino-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol (0,177 g, 0,805 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,161 g, 0,805 mmoles) para proporcionar 3-(5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol, 2 TFA (0,167 g, 0,242 mmoles, rendimiento de un 34 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 449,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₉N₁₀O 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 6,85 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,15 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,06 (s a, 2H), 2,24 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 1,89 -1,71 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método D): *t_R* = 5,33 min.

25

Ejemplo 37

3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol



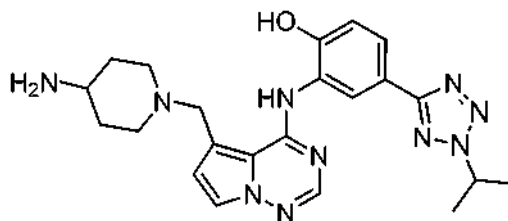
35

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-amino-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol (0,177 g, 0,805 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,161 g, 0,805 mmoles) para proporcionar 3-(5-((4-

aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol, 2 TFA (0,1507 g, 0,221 mmoles, rendimiento de un 30 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 449,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₈O₂ 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,45 (s a, 1H), 3,13 (s a, 2H), 2,26 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método D): t_R = 6,92 min.

Ejemplo 38

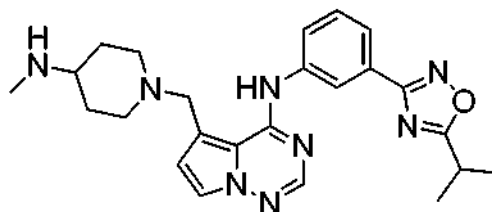
10 2-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)amino)-4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 2-amino-4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol (100 mg, 0,456 mmoles) y 4-(*N*-Boc amino)-piperidina (91 mg, 0,456 mmoles) para proporcionar 2-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)-4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol, 2 HCl (85 mg, 0,161 mmoles, rendimiento de un 35 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 449,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₉N₁₀O 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,96 (s a, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (s a, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,14 (dquin, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,46 (s a, 1H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 2,23 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método D): t_R = 6,92 min.

Ejemplo 39

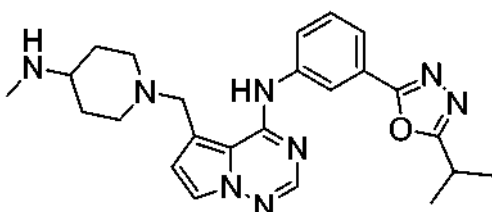
25 *N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,123 g, 0,604 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,604 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0384 g, 0,056 mmoles, rendimiento de un 9 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 447,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₈O 447,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,88 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,69 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,32 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,74 (s a, 2H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 6,02 min.

Ejemplo 40

40 *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

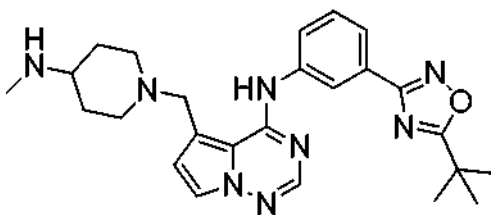


Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (0,123 g, 0,604 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,604 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,043 g, 0,063 mmoles, rendimiento de un 10 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 LCMS (ESI) *m/e* 447,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₈O 447,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,70 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,79 (s a, 2H), 1,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 5,21 min.

10 Ejemplo 41

N-(3-(5-(*tert*-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

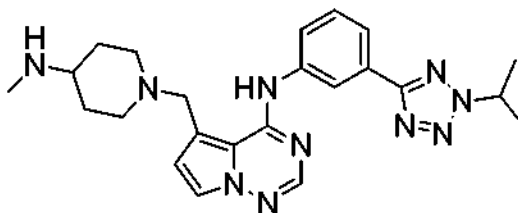


15 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,131 g, 0,604 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,604 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0147 g, 0,021 mmoles, rendimiento de un 4 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 LCMS (ESI) *m/e* 461,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₃N₈O 461,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,65 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 2,99 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,34 min.

25 Ejemplo 42

N-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



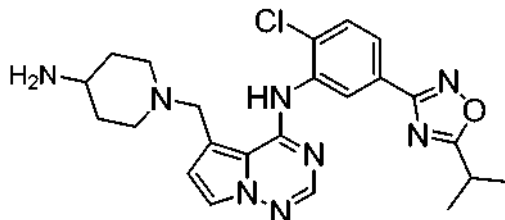
30 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,123 g, 0,604 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,604 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0761 g, 0,111 mmoles, rendimiento de un 23 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color pálido. LCMS (ESI)

35 *m/e* 447,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₁N₁₀ 447,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,17 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,66 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 5,36 min.

40

Ejemplo 43

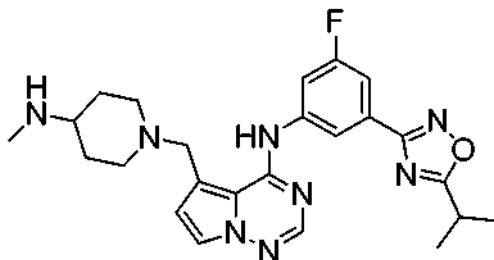
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 2-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,137 g, 0,575 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,115 g, 0,575 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,008 g, 10,72 μ moles, rendimiento de un 2 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 467,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₈ClN₈O 467,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 2H), 3,20 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,66 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 5,68 min.

Ejemplo 44

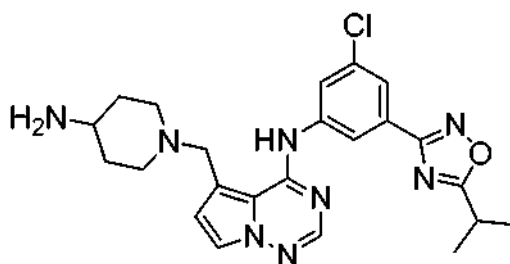
N-(3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,134 g, 0,604 mmoles) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,604 mmoles) para proporcionar N-(3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,006 g, 7,92 μ moles, rendimiento de un 2 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 465,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₀FN₈O 465,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,65 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,30 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 7,40 min.

Ejemplo 45

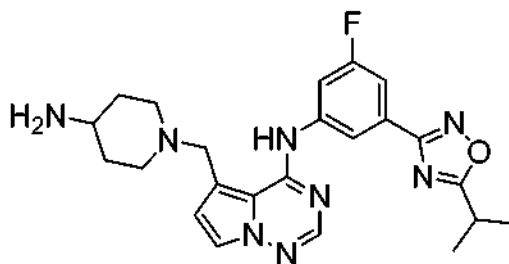
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,137 g, 0,575 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,115 g, 0,575 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0411 g, 0,058 mmoles, rendimiento de un 10 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 467,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₃H₂₈ClN₈O 467,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (dd, *J* = 2,0, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,70 (s a, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,78 (s a, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 8,25 min.

10 Ejemplo 46

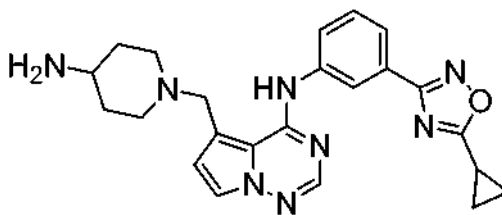
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



15 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,134 g, 0,604 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,121 g, 0,604 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0614 g, 0,088 mmoles, rendimiento de un 15 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 451,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₃H₂₈FN₈O 451,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,13 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 2,25 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,03 min.

25 Ejemplo 47

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

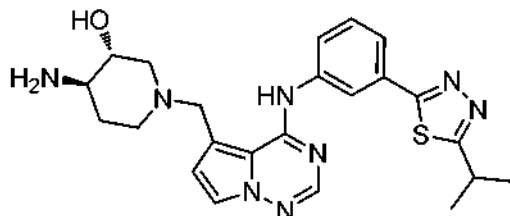


30 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,083 g, 0,411 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,082 g, 0,411 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,0301 g, 0,045 mmoles, rendimiento de un 12 % para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 431,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₃H₂₇N₈O 431,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,10 (s a, 2H), 2,32 (tt, *J* = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,76 (s a, 2H), 1,34 - 1,26 (m, 2H), 1,25 - 1,19 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 5,48 min.

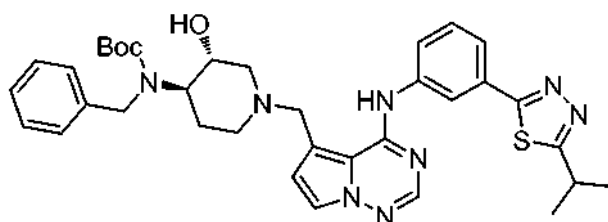
40

Ejemplo 48

(3*R*,4*R*)-4-amino-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol



5

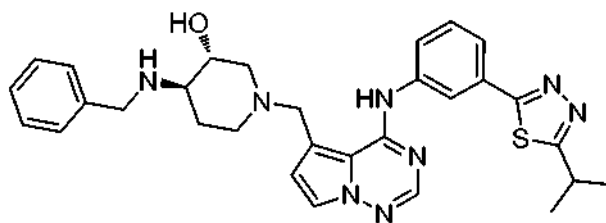


Parte A: bencil((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

10

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (126 mg, 0,575 mmoles) y bencil((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,221 g, 0,304 mmoles, rendimiento de un 53 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 655,4 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₃₅H₄₃N₈O₃S 655,3]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,72 (s a, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 3 H), 6,91 - 7,01 (m, 2 H), 6,48 (d, *J* = 2,52 Hz, 1 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 3,70 - 3,86 (m, 3 H), 3,50 (spt, *J* = 6,92 Hz, 1 H), 3,30 - 3,39 (m, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 2,68 (s a, 1 H), 2,04 - 2,18 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 1,48 (d, *J* = 6,80 Hz, 6 H), 1,38 (s a, 9 H).

20

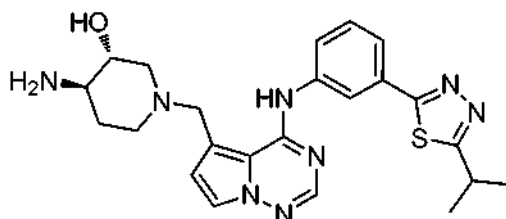


Parte B: (3*R*,4*R*)-4-(bencilamino)-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol

25

Una solución de bencil((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (221 mg, 0,337 mmoles) y ácido trifluoroacético (5 ml, 64,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se mantuvo sin purificación. LCMS (ESI) *m/e* 555,5 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₃₀H₃₅N₈OS 555,3].

30

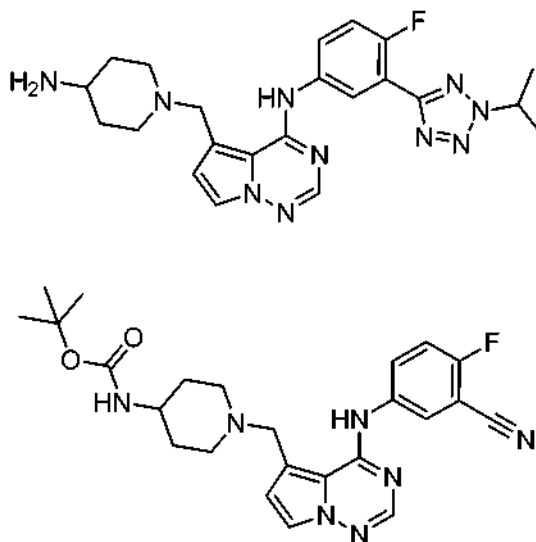


Parte C: (3*R*,4*R*)-4-amino-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol

Una solución de (3*R*,4*R*)-4-(bencilamino)-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol, 2 TFA (240 mg, 0,307 mmoles) se añadió al matraz de Parr. Pd/C (163 mg, 0,153 mmoles) y EtOH (3,0 ml) se añadieron y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de 414 kPa de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 15 %-80 % /H₂O/TFA al 0,1 %). Las fracciones se concentraron y el residuo se pasó a través de una columna SCX a base libre, eluyendo con amonio 2 N en MeOH. La solución se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el exceso de amoniaco. Al residuo se añadió HCl 2 N en éter dietílico (3 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La solución turbia se concentró a presión reducida para obtener (3*R*,4*R*)-4-amino-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol, 2 HCl (35 mg, 0,063 mmoles, rendimiento de un 21 % para 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 465,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₈OS 465,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,65 (s a, 3H), 7,50 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 4,63 (s a, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 1H), 3,71 - 3,41 (m, 4H), 3,21 - 2,85 (m, 2H), 2,39 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método H): t_R = 6,49 min; tiempo de retención por HPLC (método I): t_R = 7,38 min.

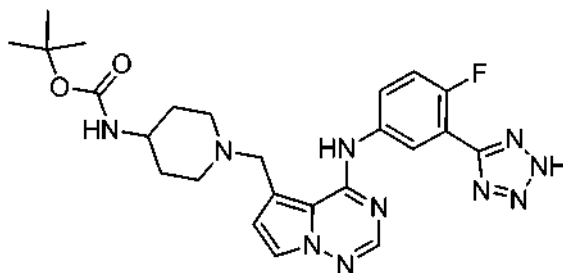
Ejemplo 49

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



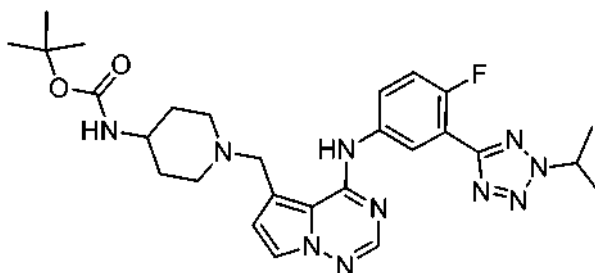
Parte A. 1-((4-((3-ciano-4-fluorofenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (98 mg, 0,719 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (144 mg, 0,719 mmoles) para proporcionar 1-((4-((3-ciano-4-fluorofenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (146 mg, 0,282 mmoles, rendimiento de un 39 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 466,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₉FN₇O₂ 466,2].



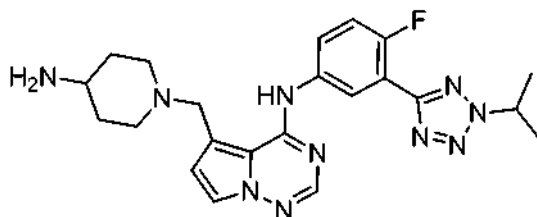
Parte B. 1-((4-((4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 1-((4-(3-ciano-4-fluorofenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (146 mg, 0,314 mmoles) en DMF (928 μ l) se añadió azida sódica (122 mg, 1,882 mmoles) y clorhidrato de amoníaco (101 mg, 1,882 mmoles). La solución se calentó a 100 °C durante 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (2 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se sacó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material se mantuvo sin purificación adicional suponiendo un rendimiento cuantitativo. Se obtuvo 1-((4-(4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (159 mg, 0,314 mmoles, rendimiento bruto cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo. (ESI) m/e 509,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₀FN₁₀O₂ 509,3].



Parte C. 1-((4-((4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

A 1-((4-(4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,160 g, 0,314 mmoles) y carbonato potásico (0,087 g, 0,628 mmoles) en DMF (3,14 ml) se añadió 2-yodopropano (0,038 ml, 0,377 mmoles). La solución se calentó a 90 °C durante 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se mantuvo sin purificación adicional y suponiendo un rendimiento cuantitativo. Se obtuvo 1-((4-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,173 g, 0,314 mmoles, rendimiento bruto cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo. (ESI) m/e 551,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₆FN₁₀O₂ 551,3].

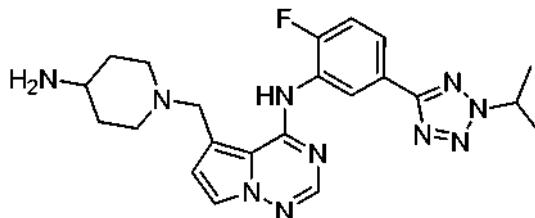


Parte D. 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Una solución de 1-((4-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (173 mg, 0,314 mmoles) y ácido trifluoroacético (2419 μ l, 31,4 mmoles) en DCM (3140 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-40 % /H₂O/TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El residuo se diluyó con metanol y se eluyó a través de una columna de intercambio iónico Stratera CSX. La base libre se eluyó con amoníaco 2 N en metanol y se concentró. El residuo se diluyó con metanol (4 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (3 ml). La solución y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se concentró. Se obtuvo 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 HCl (67 mg, 0,125 mmoles, rendimiento de un 40 % para 3 etapas) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 451,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈FN₁₀ 451,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s a, 1H), 7,84 - 8,03 (m, 2H), 7,50 - 7,84 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 5,20 (ddd, J = 12,28, 5,98, 5,67 Hz, 1H), 4,90 (s a, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,35 - 3,61 (m, 3H), 2,20 - 2,40 (m, 2H), 1,99 - 2,17 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,30 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 4,64 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 5,84 min.

Ejemplo 50

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

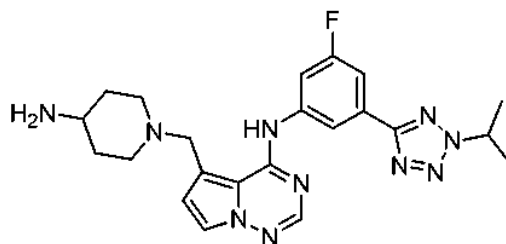
Preparado al igual que en el ejemplo 49 para dar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 HCl (145 mg, 0,271 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 451,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈FN₁₀ 451,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,24 - 7,98 (m, 2H), 7,67 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 5,16 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,77 (s a, 2H), 3,75 (s a, 2H), 3,64 - 3,33 (m, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 1,94 (s a, 2H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 4,64 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 5,85 min.

10

Ejemplo 51

15

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



20

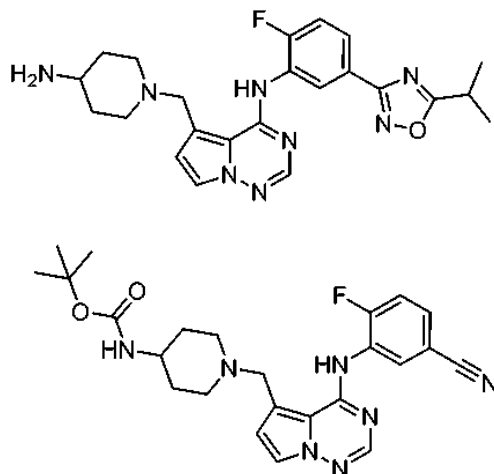
Preparado al igual que en el ejemplo 49 para dar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 HCl (125 mg, 0,175 mmoles) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 451,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈FN₁₀ 451,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método D): t_R = 8,19 min.

25

Ejemplo 52

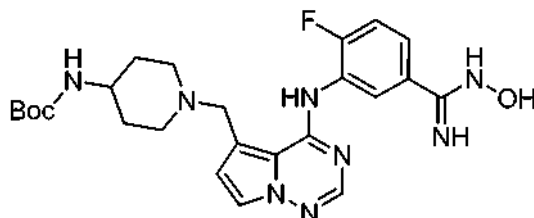
30

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Parte A. (1-((4-((5-ciano-2-fluorofenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-amino-4-fluorobenzonitrilo (136,9 mg, 0,977 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (201,8 mg, 1,01 mmoles) para proporcionar 1-((4-((5-ciano-2-fluorofenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (62 mg, 0,133 mmoles, rendimiento bruto de un 15 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. LCMS (ESI) m/e 466,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₉FN₇O₂ 466,2].



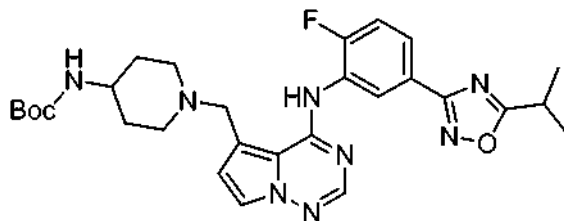
10

Parte B. (1-((4-((2-fluoro-5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de 1-((4-((5-ciano-2-fluorofenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0,161 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (33,6 mg, 0,483 mmoles) y carbonato potásico (89 mg, 0,644 mmoles) en EtOH (3,2 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (5 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se mantuvo sin purificación adicional suponiendo rendimiento cuantitativo. Se obtuvo 3-(5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-4-fluoro-*N*-hidroxicarbamimida (0,162 mmoles, rendimiento bruto cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 499,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₂FN₈O₃ 499,3].

15

20



25

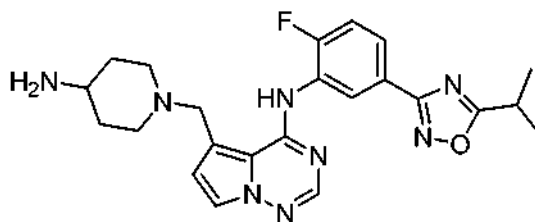
Parte C. (1-((4-((2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de DIC (51,2 mg, 0,316 mmoles) en piridina seca (717 µl) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de isobutilo (33,3 µl, 0,316 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Esto se añadió lentamente a una solución de 1-((4-((2-fluoro-5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (143 mg, 0,287 mmoles) en piridina seca (717 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron con él se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-70 %/H₂O/TFA al 0,1 %). Se obtuvo 1-((4-((2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (15 mg, 0,027 mmoles, rendimiento de un 9 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/e 551,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₃₆FN₈O₃ 551,3].

30

35

40



Parte D. 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5

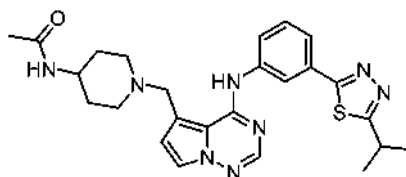
Una solución de 1-((4-(2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (15 mg, 0,027 mmoles) en cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico) (681 μ l, 1,362 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-70 %/H₂O/TFA al 0,1 %). Se obtuvo 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (15 mg, 0,022 mmoles, rendimiento de un 80 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 451,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₈FN₈O 451,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (dd, *J* = 7,81, 2,27 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,56, 4,78, 2,27 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,02 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 10,20, 8,69 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,77 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,69 (d, *J* = 9,82 Hz, 2H), 3,38 - 3,52 (m, 1H), 3,30 - 3,37 (m, 1H), 3,07 - 3,24 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 12,84 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 10,58 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método A): *t_R* = 5,58 min; tiempo de retención por HPLC (método B): *t_R* = 6,63 min.

10

15

Ejemplo 53

20 *N*(1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)acetamida



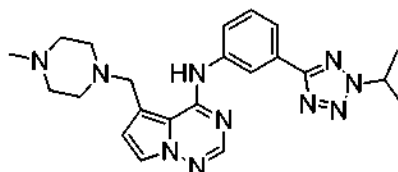
25

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (47,3 mg, 0,216 mmoles) y *N*-(piperidin-4-il)acetamida (30,7 mg, 0,216 mmoles) para proporcionar *N*(1-((4-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)acetamida, TFA (0,038 g, 0,074 mmoles, rendimiento de un 34 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 491,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₁N₈OS 491,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 12,51 (s a, 1 H), 8,35 (t, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 8,29 - 8,34 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,50 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 2,52 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,23 (s a, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,52 Hz, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, *J* = 7,05, 6,90, 6,90, 6,90, 6,90 Hz, 1 H), 3,17 (d, *J* = 11,58 Hz, 2 H), 2,20 - 2,27 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,90 - 2,06 (m, 4 H), 1,47 (d, *J* = 7,05 Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método A): *t_R* = 5,81 min; tiempo de retención por HPLC (método B): *t_R* = 6,61 min.

30

35 **Ejemplo 54**

N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



40

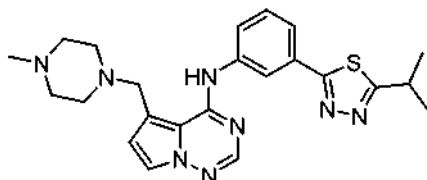
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,164 g, 0,805 mmoles) y 1-metilpiperazina (0,081 g, 0,805 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,2778 g, 0,586 mmoles, rendimiento de un 73 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/e 433,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₉N₁₀ 433,3]; RMN ¹H

(400 MHz, MeOD) δ 8,24 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,19 - 5,09 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,58 - 3,33 (m, 4H), 3,29 (dt, $J = 3,3, 1,6$ Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 8,31$ min.

5

Ejemplo 55

N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



10

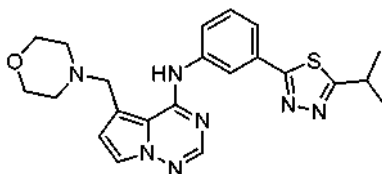
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,180 g, 0,820 mmoles) y 1-metilpiperazina (0,082 g, 0,820 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,225 g, 0,459 mmoles, rendimiento de un 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 449,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₈S 449,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,20 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,35 - 5,20 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 4H), 3,29 (dt, $J = 3,3, 1,6$ Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 9,47$ min.

15

20

Ejemplo 56

N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-(morfolinometil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



25

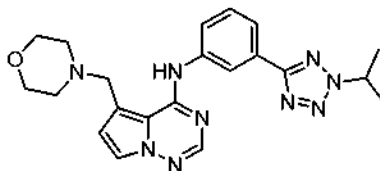
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,182 g, 0,828 mmoles) y morfolina (0,072 ml, 0,828 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-(morfolinometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,132 g, 0,273 mmoles, rendimiento de un 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 436,1 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₂H₂₆N₇OS 436,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,74 (dt, $J = 8, 1, 1,1$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,37 (dt, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,08 (s, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,15 - 3,87 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 8,36$ min.

30

35

Ejemplo 57

N-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-(morfolinometil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



40

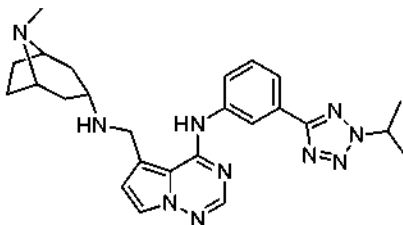
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,164 g, 0,805 mmoles) y morfolina (0,070 ml, 0,805 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-(morfolinometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, HCl (0,1889 g, 0,406 mmoles, rendimiento de un 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 420,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₁H₂₆N₉O 420,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,21 - 5,00 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 4,13 - 3,90 (m, 2H), 3,73 - 3,54 (m, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 2H), 3,23 -

45

3,02 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 8,13$ min.

Ejemplo 58

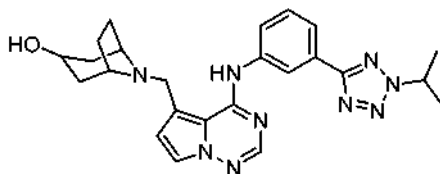
5 *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



10 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,152 g, 0,747 mmoles) y 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (0,209 g, 1,494 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,028 g, 0,056 mmoles, rendimiento de un 8 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 473,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₃N₁₀ 473,3]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,24 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,09 (spt, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,51 (s a, 2H), 3,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J = 9,7, 4,4$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 1,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ejemplo 59

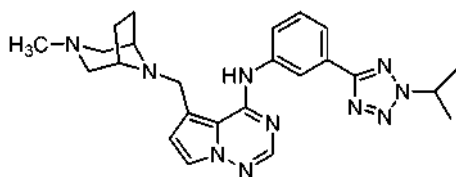
20 (1*R*,5*S*)-8-((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



25 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,152 g, 0,747 mmoles) y 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,095 g, 0,747 mmoles) para proporcionar 8-((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,057 g, 0,123 mmoles, rendimiento de un 16 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 460,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₀N₉O 460,3]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,14 (s a, 1H), 8,03 - 7,83 (m, 3H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 6,46 (s a, 1H), 5,08 (quin, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,74 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,32 - 2,15 (m, 4H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 6H).

Ejemplo 60

35 *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(((1*R*,5*S*)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



40 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,152 g, 0,747 mmoles) y 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (0,094 g, 0,747 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(((1*R*,5*S*)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,062 g, 0,134 mmoles, rendimiento de un 18 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 459,4 [(M+H)⁺,

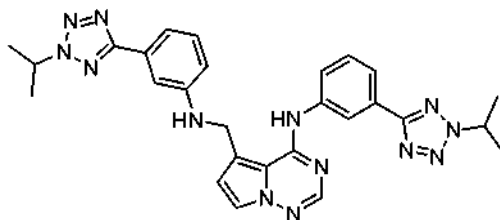
calc. para $C_{24}H_{31}N_{10}$ 459,3]; RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,39 (s a, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 3H), 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,47 (s a, 1H), 5,09 (spt, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,76 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H), 2,66 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

5

Ejemplo 61

N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

10



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,152 g, 0,747 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,060 g, 0,108 mmoles, rendimiento de un 14 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 536,3 [($M+H$) $^+$], calc. para $C_{27}H_{30}N_{13}$ 536,3]; RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,52 (s, 1H), 8,38 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

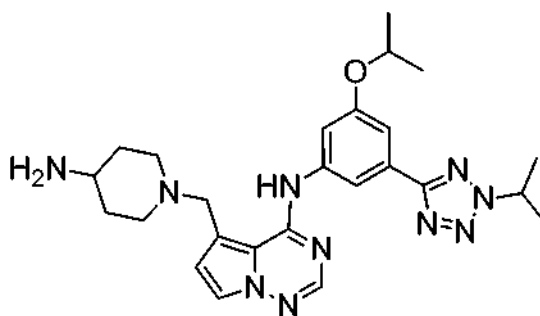
15

20

Ejemplo 62

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-isopropoxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

25



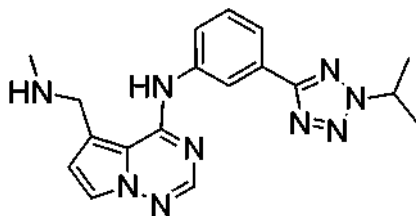
Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-isopropoxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,180 g, 0,690 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,138 g, 0,690 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-isopropoxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,1755 g, 0,234 mmoles, rendimiento de un 35 % para 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 491,2 [($M+H$) $^+$], calc. para $C_{25}H_{35}N_{10}O$ 491,3]; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 4,72 (dquin, $J = 12,1$, 6,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,53 - 3,36 (m, 1H), 3,14 (s a, 2H), 2,26 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 11,19$ min.

30

35

Ejemplo 63

N-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-((metilamino)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



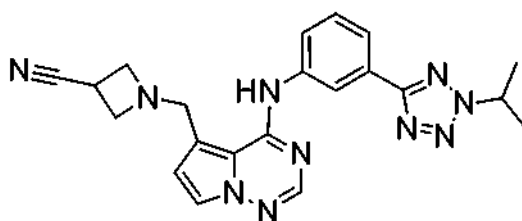
5

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,126 g, 0,618 mmoles) y metanamina (0,309 ml, 0,618 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-((metilamino)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,116 g, 0,238 mmoles, rendimiento de un 39 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) *m/e* 364,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₈H₂₂N₉ 364,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,15 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,15 min.

10

Ejemplo 64

1-((4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)azetidina-3-carbonitrilo



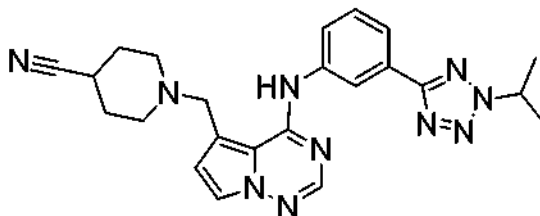
20

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,133 g, 0,656 mmoles) y azetidina-3-carbonitrilo, HCl (0,078 g, 0,656 mmoles) para proporcionar 1-((4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)azetidina-3-carbonitrilo, TFA (0,1558 g, 0,289 mmoles, rendimiento de un 44 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) *m/e* 415,1 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₁H₂₃N₁₀ 415,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,16 (spt, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,87 (quin, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 10,05 min.

25

Ejemplo 65

1-((4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidina-4-carbonitrilo



30

Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,117 g, 0,575 mmoles) y piperidina-4-carbonitrilo (0,063 g, 0,575 mmoles) para proporcionar 1-((4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidina-4-carbonitrilo, TFA (0,0352 g, 0,062 mmoles, rendimiento de un 11 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. LCMS (ESI) *m/e* 443,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₃H₂₇N₁₀ 443,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,16 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H),

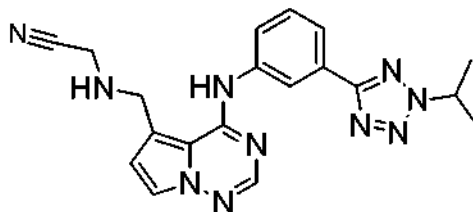
40

4,50 (s a, 2H), 3,53 (s a, 2H), 3,04 (s a, 3H), 2,42 - 1,78 (m, 4H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 9,18$ min.

Ejemplo 66

5

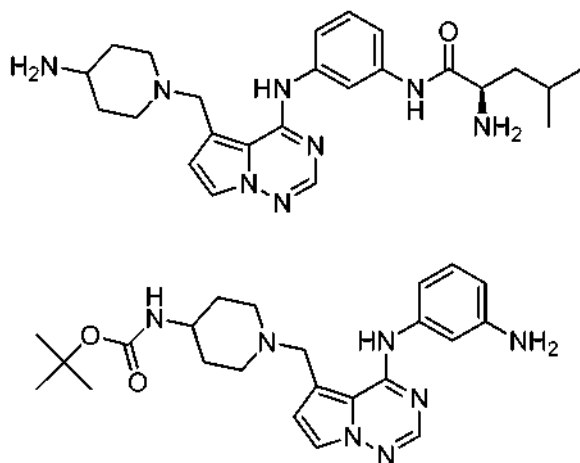
2-(((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)amino)acetonitrilo



- 10 Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,114 g, 0,560 mmoles) y 2-aminoacetonitrilo (0,031 g, 0,560 mmoles) para proporcionar 2-(((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)amino)acetonitrilo, TFA (0,0116 g, 0,022 mmoles, rendimiento de un 4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 389,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₁N₁₀ 389,3]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,26 (s a, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 5,15 - 5,01 (m, 1H), 4,39 (s a, 2H), 3,99 (s a, 2H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): $t_R = 11,29$ min.

Ejemplo 67

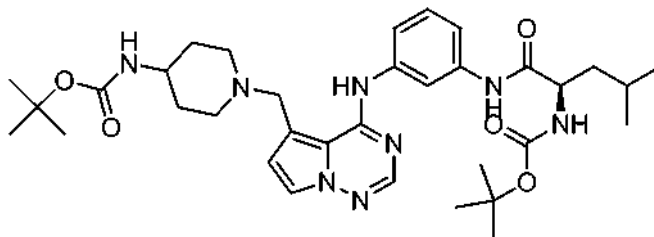
- 20 (R)-2-amino-N-(3-(((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metilpentanamida



- 25 Parte A: 1-(((4-((3-aminofenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

- Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Parte B usando benceno-1,3-diamina (31,1 mg, 0,288 mmoles) (0,114 g, 0,560 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (57,6 mg, 0,288 mmoles) para proporcionar 1-(((4-((3-aminofenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,065 mmoles, rendimiento de un 23 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/e 438,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₂N₇O 438,3].

30



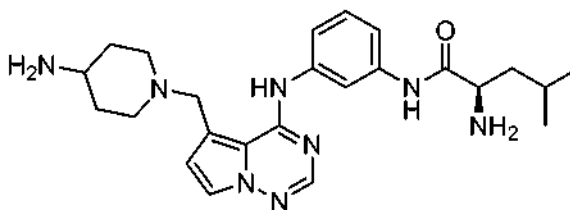
Parte B: (R)-1-((4-((3-(2-(*tert*-butilcarbamoylamino)-4-metilpentanamido)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

5

Una solución de ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico (17,44 mg, 0,075 mmoles), DCC (15,56 mg, 0,075 mmoles) y DMAP (0,838 mg, 6,86 μ moles) en DCM (686 μ l) se agitó durante 5 min. A esto se añadió 1-((4-(3-aminofenilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,069 mmoles) y DMAP (0,838 mg, 6,86 μ moles). Se agitó continuamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 20 %-100 %/ H_2O /TFA al 0,1 %). Se obtuvo (*R*)-1-((4-((3-(2-(*tert*-butilcarbamoylamino)-4-metilpentanamido)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (10 mg, 0,014 mmoles, rendimiento de un 21 %) en forma de un aceite de color marrón así como (*R*)-1-(3-(5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5 mg, 9,08 μ moles, rendimiento de un 13 %) en forma de un aceite de color marrón. Lodo se combinaron en la siguiente etapa (desprotección de Boc).

10

15



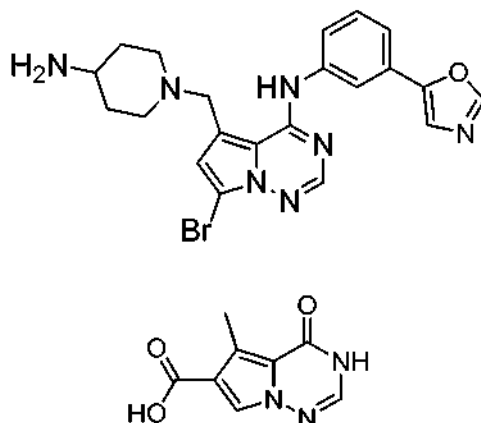
20 Parte C: (*R*)-2-amino-*N*-(3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metilpentanamida

Una solución de (*R*)-1-((4-((3-(2-(*tert*-butilcarbamoylamino)-4-metilpentanamido)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (10 mg, 0,014 mmoles) y (*R*)-1-(3-(5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5 mg, 9,08 μ moles) en cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico) (1152 μ l, 2,305 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-80 %/ H_2O /TFA al 0,1 %). Se obtuvo (*R*)-2-amino-*N*-(3-(5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)-4-metilpentanamida, 2 TFA (2 mg, 2,80 μ moles, rendimiento de un 12 %) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) *m/e* 451,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para $C_{24}H_{35}N_8O$ 451,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,03 (s a, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 3,55 - 3,65 (m, 3 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 1,47 - 1,90 (m, 4 H), 1,09 - 1,21 (m, 1 H), 0,88 - 1,03 (m, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método E): *t_R* = 5,21 min; tiempo de retención por HPLC (método F): *t_R* = 5,86 min.

35

Ejemplo 68

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-bromo-N-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



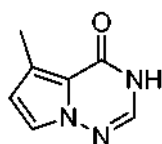
5

Parte A: ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico

A una solución del 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (19 g, 92 mmoles) en MeOH (300 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido sódico (275 ml, 275 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del metanol. La solución se acidificó con HCl conc. a pH 6 y se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 ml) y solución salina saturada (1 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (16,98 g, 88 mmoles, rendimiento de un 96 %). El producto se mantuvo sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/e 194,2 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₈N₃O₃ 194,1].

10

15

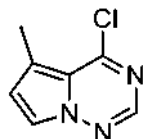


20 Parte B: 5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

Una mezcla de ácido 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (16,91 g, 88 mmoles) y ácido fosfórico (101 g, 875 mmoles) (85 % en peso en agua) se calentó en un matraz de fondo redondo a 110 °C durante 18 h. La adición de ácido fosfórico se realizó lentamente ya que si observó una cierta formación de espuma. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner para recoger el residuo sólido. El residuo se lavó con agua fría para retirar el exceso de ácido. El filtrado todavía tenía una cierta cantidad de producto, de modo que se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y solución salina saturada (3 x 100 ml), y se secaron (MgSO₄). La solución se concentró para obtener un sólido de color marrón. Los dos lotes de sólido se combinaron para obtener 5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (11,02 g, 73,9 mmoles, rendimiento de un 84 %) en forma de un sólido de color marrón. El producto se mantuvo sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/e 150,2 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₈N₃O 150,1].

25

30



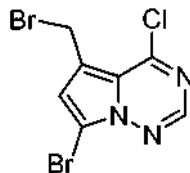
35 Parte C: 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina

A una solución de 5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (10,91 g, 73,1 mmoles) en tolueno seco (200 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió POCl₃ (8,59 ml, 92 mmoles) y DIEA (10,09 ml, 57,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico

40

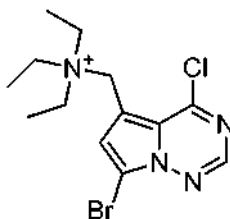
acuoso saturado (2 x 100 ml), secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano) para obtener 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (8,7 g, 51,9 mmoles, rendimiento de un 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 168,3 [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_3$ 168,1].

5



*Parte D: 7-bromo-5-(bromometil)-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina*

10 A una solución de la 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (8,7 g, 51,9 mmoles) en CCl_4 seco (300 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió NBS (10,16 g, 57,1 mmoles) y AIBN (0,852 g, 5,19 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 110 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en un embudo de decantación y a continuación se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 saturado frío (1 x 150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (1 x 150 ml) y se secó (15 MgSO_4). La solución se concentró a presión reducida para obtener 7-bromo-5-(bromometil)-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (12 g, 36,9 mmoles, rendimiento de un 71 %). El producto se mantuvo sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/e 324,0, 325,0 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{ClN}_3$ 323,9].

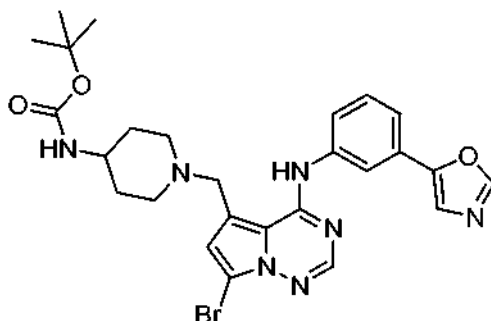


20

*Parte E: N-((7-bromo-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-N,N-dietiletanaminio*

A una solución de 7-bromo-5-(bromometil)-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (12 g, 36,9 mmoles) en THF seco (200 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (12,85 ml, 92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Un sólido de color marrón claro precipitó de la mezcla de reacción. El sólido de color marrón claro se recogió por filtración al vacío y se lavó con THF frío para obtener *N*-((7-bromo-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio, sal de bromato (13,2 g, 27,8 mmoles, rendimiento de un 75 %). El sólido se secó al vacío y se usó como tal sin purificación adicional. El material se almacenó en atmósfera de nitrógeno en un desecador seco hasta que fuera necesario. LCMS (ESI) m/e 345,2, 347,2 patrón de Br [(M)⁺, calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrClN}_4$ 345,1].

30



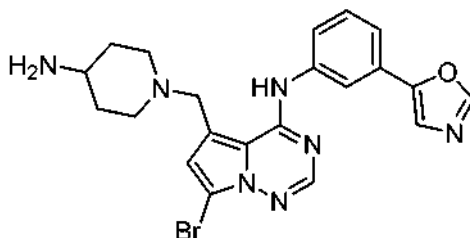
35

*Parte F: (1-((7-bromo-4-((3-(oxazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo*

A una solución de *N*-((7-bromo-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio (0,5 g, 1,442 mmoles) en acetonitrilo seco (10 ml) en un tubo para microondas lavado abundantemente con nitrógeno se añadió 3-(oxazol-5-il)anilina (0,231 g, 1,442 mmoles). El tubo de reacción se tapó y se calentó en el microondas a 75 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,289 g, 1,442 mmoles) y DIEA

40

(0,252 ml, 1,442 mmoles). El tubo de reacción se tapó de nuevo y se calentó en un microondas a 75 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo/TEA al 0,5 %) para obtener 1-((7-bromo-4-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,398 g, 0,700 mmoles, rendimiento de un 49 %).
 5 LCMS (ESI) m/e 568,2, 570,2 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₁BrN₇O₃ 568,2].

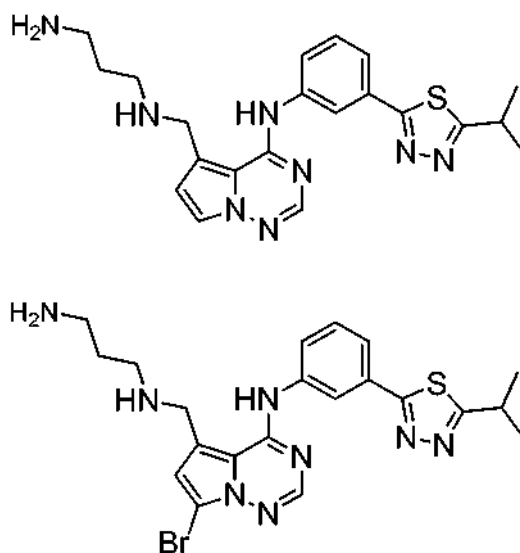


10 **Parte G: 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-bromo-N-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**

10 A una solución de 1-((7-bromo-4-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 1,935 mmoles) en acetonitrilo seco (10 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (1,491 ml, 19,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa
 15 (agua/Metanol/0,1 % TEA) para obtener 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-7-bromo-N-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,542 g, 0,903 mmoles, rendimiento de un 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 468,2, 470,2 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₃BrN₇O 468,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,74 (s a, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 3H), 2,22 (s a, 2H), 1,96 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC
 20 (método C): t_R = 4,90 min.

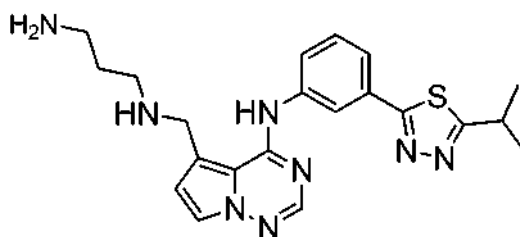
Ejemplo 69

25 **N1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina**



30 **Parte A: N1-((7-bromo-4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina**

30 Preparado al igual que en el Ejemplo 68 usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,057 g, 0,258 mmoles) y N-(3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (0,045 ml, 0,258 mmoles) en la Parte F para proporcionar N1-((7-bromo-4-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina, TFA (0,075 g, 0,119 mmoles) en forma de un sólido de color blanquecino después de desprotección de Boc. LCMS (ESI) m/e
 35 501,2, 503,2 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆BrN₈S 501,1]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,50 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

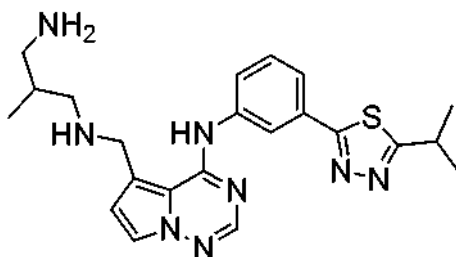


Parte B: *N1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina*

- 5 A una solución de *N1-((7-bromo-4-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina*, TFA (0,068 g, 0,110 mmoles) en MeOH seco (30 ml) en un matraz de fondo redondo lavado abundantemente con nitrógeno se añadió Pd/C (0,032 g, 0,301 mmoles) a temperatura ambiente. El matraz se tapó y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de lana de vidrio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (agua / Metanol / TFA al 0,1 %) para obtener *N1-((4-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina*, TFA (0,0314 g, 0,058 mmoles, rendimiento de un 52 %) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) m/e 423,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇N₈S 423,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,50 (spt, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 5,08 min.

Ejemplo 70

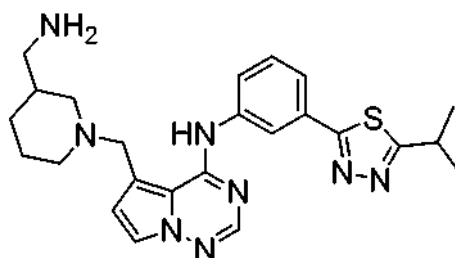
- 20 *N1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)-2-metilpropano-1,3-diamina*



- 25 Preparado al igual que en el Ejemplo 70 usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,052 g, 0,239 mmoles) y 3-amino-2-metilpropilcarbamato de *terc*-butilo (0,045 g, 0,239 mmoles) para proporcionar *N1-((4-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina*, TFA (0,0314 g, 0,058 mmoles, rendimiento de un 29 % para 3 etapas) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) m/e 437,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₉N₈S 437,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 3,50 (spt, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 4,95 min.

Ejemplo 71

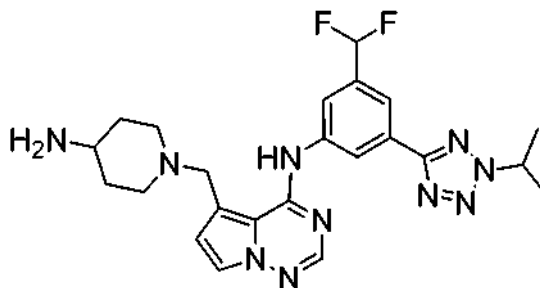
- 35 *5-((3-(aminometil)piperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina*



Preparado al igual que en el Ejemplo 70 usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,057 g, 0,258 mmoles) y piperidin-3-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo (0,055 g, 0,258 mmoles) para proporcionar 5-((3-(aminometil)piperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0273 g, 0,047 mmoles, rendimiento de un 20 % para 3 etapas) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) *m/e* 463,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₈S 463,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,81 -7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,42 (m, 2H), 3,62 (s a, 2H), 3,50 (dquin, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 3H), 2,75 (s a, 1H), 2,20 - 1,87 (m, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,38 - 1,20 (m, 1H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 5,73 min.

Ejemplo 72

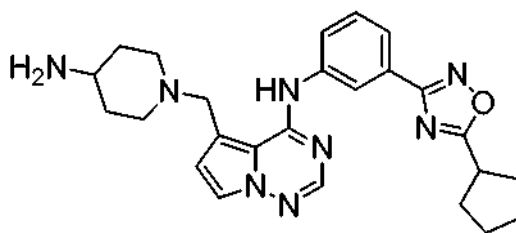
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(difluorometil)-5-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(difluorometil)-5-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,306 g, 1,208 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,266 g, 1,329 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(difluorometil)-5-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,345 g, 0,476 mmoles, rendimiento de un 39 % para 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 483,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉FN₁₀ 483,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,73 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,74 (s a, 2H), 3,47 (s a, 1H), 3,25 - 3,06 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,03 - 1,76 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 9,43 min.

Ejemplo 73

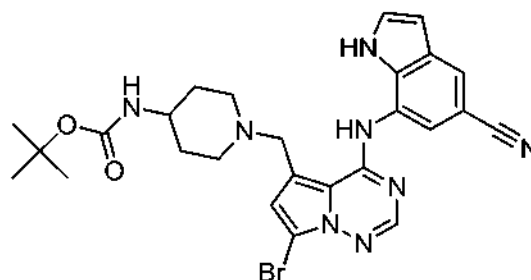
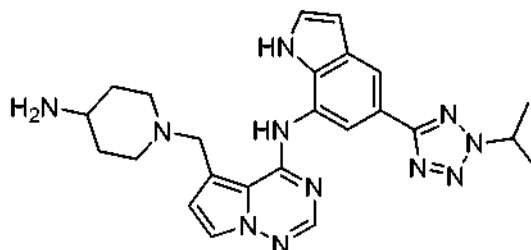
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que en el Ejemplo 1, Partes B y C usando 3-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,298 g, 1,300 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,260 g, 1,300 mmoles) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(3-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,274 g, 0,391 mmoles, rendimiento de un 33 % para 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 459,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₁N₈O 459,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,16 (s a, 2H), 2,27 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,66 (m, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 9,66 min.

Ejemplo 74

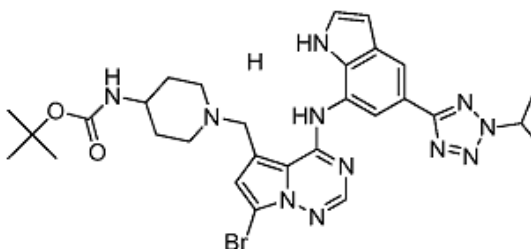
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



5

Parte A: (1-((7-bromo-4-((5-ciano-1H-indol-7-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

- 10 Preparado al igual que en el Ejemplo 68, Parte F, usando 7-amino-1H-indolo-5-carbonitrilo (73,7 mg, 0,469 mmoles) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (94 mg, 0,469 mmoles) para proporcionar 1-((7-bromo-4-(5-ciano-1H-indol-7-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (61 mg, 0,076 mmoles, rendimiento de un 16 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 565,2, 568,2 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₀N₈O₂ 565,2].

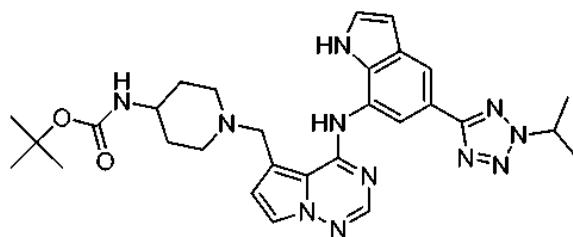


Fórmula química C₂₉H₃₇BrN₁₁O₂
Masa exacta: 650,23

15

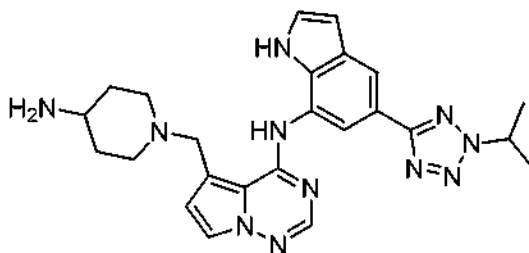
Parte B: (1-((7-bromo-4-((5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

- 20 Preparado al igual que en el Ejemplo 49, Partes B-C usando para proporcionar 1-((7-bromo-4-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo, TFA (14 mg, 0,018 mmoles, rendimiento de un 24 % para dos etapas) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/e 650,3, 652,3 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₂₉H₃₇BrN₁₁O₂ 650,2].



5 **Parte C:** 1-((4-((5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-il)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

10 A una solución de 1-((7-bromo-4-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,012 g, 0,018 mmoles) en MeOH (0,180 ml) en un matraz de fondo redondo lavado abundantemente con nitrógeno a temperatura ambiente se añadió Pd/C (0,019 g, 0,018 mmoles). El matraz se lavó a continuación abundantemente con hidrógeno y la solución se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 40 min. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se mantuvo sin purificación adicional y suponiendo rendimiento cuantitativo. LCMS (ESI) m/e 572,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₉H₃₈N₁₁O₂ 572,3].

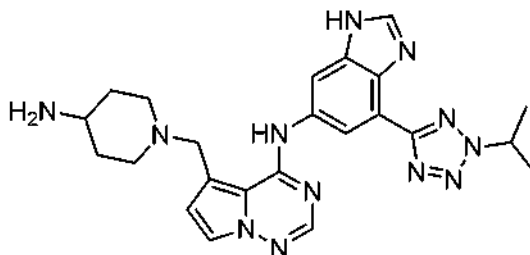


15 **Parte D:** 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

20 Una solución de 1-((4-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (10,29 mg, 0,018 mmoles) y TFA (0,18 ml, 2,336 mmoles) en DCM (0,180 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-65 %/H₂O/TFA al 0,1 %) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (7,9 mg, 0,011 mmoles, rendimiento de un 62 % para 2 etapas) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 472,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₀N₁₁ 472,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,77 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 5,16 (septuplete, J = 6,80 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,73 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 3,34 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 2H), 2,19 (d, J = 11,83 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 6,80 Hz, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método H): t_R = 6,54 min; tiempo de retención por HPLC (método I): t_R = 7,54 min.

30 Ejemplo 75

35 **5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



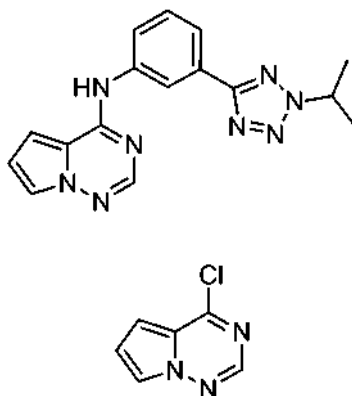
Preparado al igual que en el Ejemplo 74 para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (19,4 mg, 0,027 mmoles) en forma de

un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 473,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉N₁₂ 473,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,44 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 3,02 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,77 Hz, 1 H), 5,28 (septuplete, J = 6,55 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,72 (d, J = 11,33 Hz, 2 H), 3,44 (t, J = 11,08 Hz, 1 H), 3,05 - 3,23 (m, 2 H), 2,26 (d, J = 12,84 Hz, 2 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 1,74 (d, J = 6,55 Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método H): t_R = 4,17 min; tiempo de retención por HPLC (método I): t_R = 4,73 min.

Ejemplo 76 (no de acuerdo con la invención)

N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

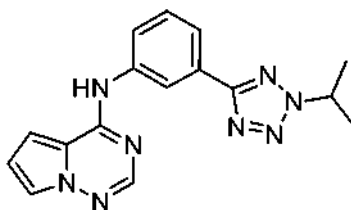
10



Parte: A 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina

15 A una solución de pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (0,56 g, 4,14 mmoles) [preparado como en S. A. Patilo, B. A. Otter y R. S. Klein, *J. Het. Chem.*, 31, 781-786 (1994)] en tolueno seco (50 ml) se añadió POCl₃ (3,09 ml, 33,2 mmoles) y DIEA (0,724 ml, 4,14 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina (0,462 g, 3,01 mmoles, rendimiento de un 73 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/e 154,1 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅ClN₃ 154,0].

20

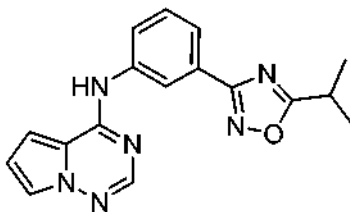


25 Parte B: *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

A una solución de 4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (0,2 g, 1,302 mmoles), en acetonitrilo (10 ml) en un vial para microondas se añadió 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (0,265 g, 1,302 mmoles). El tubo de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se tapó y a continuación calentó en un microondas durante 45 min a 85 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (agua / metanol / TFA al 0,1 %) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,2563 g, 0,578 mmoles, rendimiento de un 44 %). LCMS (ESI) m/e 321,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₆H₁₇N₈ 321,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,30 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 8,21 (t, J = 1,64 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 2,52, 1,51 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J = 4,78, 2,77 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 4,03 Hz, 1 H), 5,10 (spt, J = 6,71 Hz, 1 H), 1,68 (d, J = 6,80 Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 10,34 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 8,34 min.

30

35

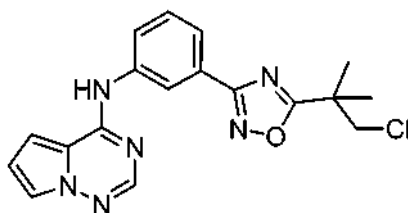
Ejemplo 77 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

5

Preparado al igual que en el Ejemplo 76, Parte B usando 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (132 mg, 0,651 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (67 mg, 0,203 mmoles, rendimiento de un 31 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 321,0 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₇H₁₇N₆O 321,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,24 (t, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 2 H), 7,85 - 7,91 (m, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 2,64, 1,38 Hz, 1 H), 7,52 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H), 7,06 (s a, 1 H), 6,72 (dd, *J* = 4,41, 2,64 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 4,53, 1,51 Hz, 1 H), 3,18 - 3,40 (m, *J* = 7,18, 7,03, 7,03, 7,03, 7,03 Hz, 1 H), 1,46 (d, *J* = 7,05 Hz, 6 H); tiempo de retención por HPLC (método H): *t_R* = 18,70 min; tiempo de retención por HPLC (método I): *t_R* = 15,22 min.

10

15

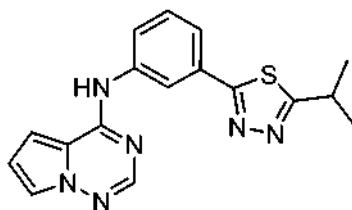
Ejemplo 78 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

20

Preparado al igual que en el Ejemplo 76, Parte B usando 3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (525 mg, 2,084 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (340 mg, 0,894 mmoles, rendimiento de un 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 369,0 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₈H₁₈ClN₆O 369,1]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,25 (t, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,64, 1,38 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,73 (dd, *J* = 4,41, 2,64 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 4,53, 1,51 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,59 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método H): *t_R* = 16,34 min; tiempo de retención por HPLC (método I): *t_R* = 12,82 min.

25

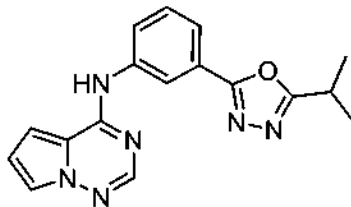
30

Ejemplo 79 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

35

Preparado al igual que en el Ejemplo 76, Parte B usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (143 mg, 0,651 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (91 mg, 0,265 mmoles, rendimiento de un 41 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 337,0 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₇H₁₇N₆S 337,1]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 12,49 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 - 7,95 (m, 2H), 7,58 - 7,72 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 4,53, 2,52 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 3,47 (spt, *J* = 7,05 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,05 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método H): *t_R* = 14,58 min; tiempo de retención por HPLC (método I): *t_R* = 11,47 min.

40

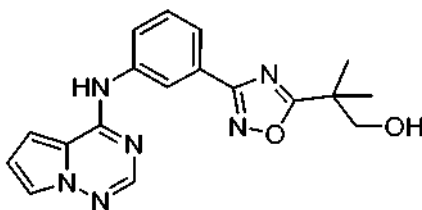
Ejemplo 80 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

5

Preparado al igual que en el Ejemplo 76, Parte B usando 3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (132 mg, 0,651 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (55 mg, 0,168 mmoles, rendimiento de un 26 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 321,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₁₇N₆O 321,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 13,79 (s, 1H), 8,21 (ddd, *J* = 7,93, 1,38, 1,26 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 1,64 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 6,58 (dd, *J* = 4,78, 2,52 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 4,78, 1,26 Hz, 1H), 3,26 (spt, *J* = 7,01 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,05 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método H): *t_R* = 13,18 min; tiempo de retención por HPLC (método I): *t_R* = 10,35 min.

10

15

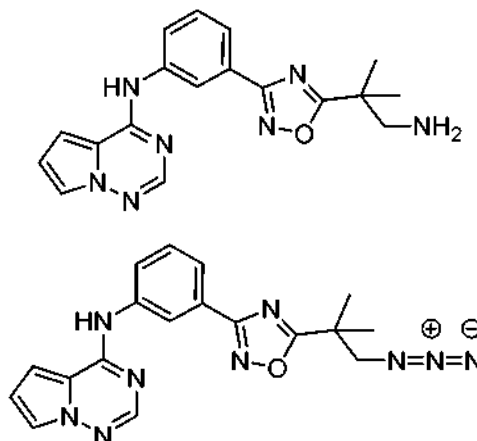
Ejemplo 81 (no de acuerdo con la invención)*2*-metil-2-(3-(3-(pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol

20

Preparado al igual que en el Ejemplo 76, Parte B usando 2-(3-(3-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol (152 mg, 0,651 mmoles) para proporcionar 2-metil-2-(3-(3-(pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol (88 mg, 0,246 mmoles, rendimiento de un 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 351,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₁₉N₆O₂ 351,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 13,83 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 1,64 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,52, 1,51 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 6,56 (dd, *J* = 4,78, 2,52 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 4,78 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,45 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método H): *t_R* = 12,01 min; tiempo de retención por HPLC (método I): *t_R* = 9,65 min.

25

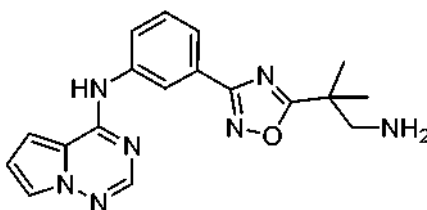
30

Ejemplo 82 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(5-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

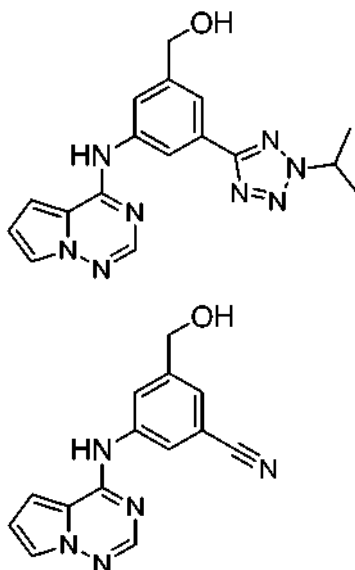
35

Parte A: N-(3-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

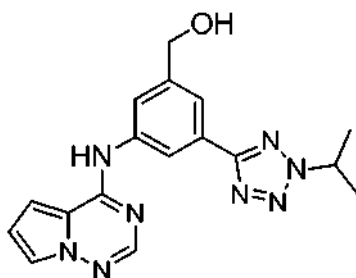
Una solución de *N*-(3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (320 mg, 0,868 mmoles) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 78) y azida sódica (85 mg, 1,301 mmoles) en NMP (8676 μ l) se calentó en el microondas a 160 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua (15 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (4 x 10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se mantuvo sin purificación adicional, suponiendo rendimiento cuantitativo. LCMS (ESI) m/e 376,0 [(M+H)⁺, calc. para $C_{18}H_{19}N_9O$ 376,2].

*Parte B: N-(3-(5-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina*

Una solución de *N*-(3-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (326 mg, 0,868 mmoles) en EtOH (2,17 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno 345 kPa durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-100 %/ H_2O /TFA al 0,1 %) para proporcionar *N*-(3-(5-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (268 mg, 0,567 mmoles, rendimiento de un 65 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 350,0 [(M+H)⁺, calc. para $C_{18}H_{20}N_7O$ 350,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (dt, J = 8,06, 1,13 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,64, 1,38 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,27 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 4,66, 2,64 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,58 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método H): t_R = 7,81 min; tiempo de retención por HPLC (método I): t_R = 7,38 min.

Ejemplo 83 (no de acuerdo con la invención)*(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)metanol**Parte: A 3-(hidroximetil)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzonitrilo*

Preparado al igual que en el Ejemplo 76, Parte B usando 3-amino-5-(hidroximetil)benzonitrilo, HCl (32,3 mg, 0,175 mmoles) para proporcionar 3-(hidroximetil)-5-(pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)benzonitrilo, TFA (6 mg, 0,013 mmoles, rendimiento de un 8 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 266,0 [(M+H)⁺, calc. para $C_{14}H_{12}N_5O$ 266,1].



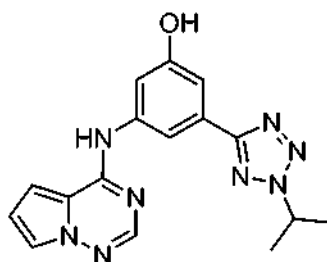
Parte B: (3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)metanol

- 5 Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 49, Partes B y C para proporcionar (3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-5-(pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)metanol, TFA (3 mg, 6,14 μ moles, rendimiento de un 11 % para 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 351,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₁₉N₈O 351,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,38 - 8,44 (m, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 2,77, 1,51 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 4,53, 1,51 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 4,41, 2,64 Hz, 1H), 5,17 (septuplete, J = 6,80 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,69 (d, J = 6,80 Hz, 6H).

Ejemplo 84 (no de acuerdo con la invención)

3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenol

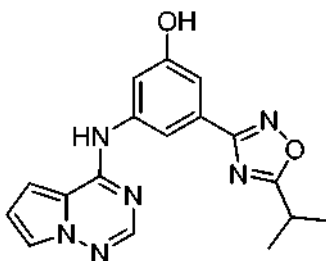
15



- Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 83 para proporcionar 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-5-(pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenol, TFA (0,0663 g, 0,144 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 337,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₆H₁₁N₈O 337,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 5,13 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 10,18 min.

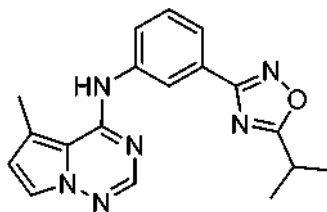
25 **Ejemplo 85 (no de acuerdo con la invención)**

3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenol



- 30 Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 83 para proporcionar 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenol, TFA (0,0887 g, 0,193 mmoles, rendimiento de un 32 %) en forma de un sólido de color amarillo parduzco. LCMS (ESI) m/e 337,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₁₇N₆O₂ 337,1]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 4,4, 2,6 Hz, 1H), 3,30 (sept, J = 7,1 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 10,85 min.

35

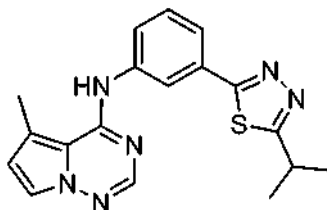
Ejemplo 86 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

5

A una solución de 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (0,089 g, 0,531 mmoles) [preparado al igual que en la Ref. WO 03/042172 A2] en acetonitrilo (10 ml) en un vial para microondas se añadió 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,108 g, 0,531 mmoles). El tubo de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 45 minutos a 85 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó HPLC preparativa de fase inversa (agua / Metanol / TFA al 0,1 %). Las fracciones necesarias se concentraron y se secaron a alto vacío para obtener *N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0195 g, 0,039 mmoles, rendimiento de un 7 %). LCMS (ESI) *m/e* 335,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₈H₁₉N₆O 335,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,31 - 8,24 (m, 1H), 8,07 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 4H), 6,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,32 (sept, *J* = 7,01 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 12,16 min.

10

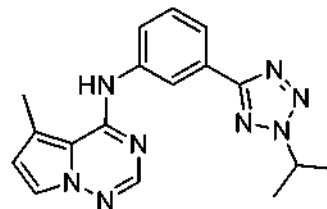
15

Ejemplo 87 (no de acuerdo con la invención)20 *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

25

30

Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 86 usando 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,116 g, 0,531 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,1418 g, 0,299 mmoles, rendimiento de un 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 351,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₈H₁₉N₆S 351,1]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 12,18(t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 11,76 - 11,65 (m, 3H), 11,57 - 11,44 (m, 2H), 10,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (s a, 3H), 7,45 (spt, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 11,71 min.

Ejemplo 88 (no de acuerdo con la invención)*N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

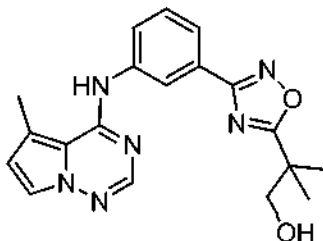
35

40

Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 86 usando 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,108 g, 0,531 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0971 g, 0,212 mmoles, rendimiento de un 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 335,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₇H₁₉N₈ 335,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,15 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 10,72 min.

Ejemplo 89 (no de acuerdo con la invención)

N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



5

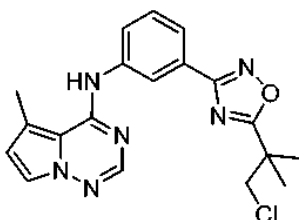
Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 86 usando 2-(3-(3-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol (0,124 g, 0,531 mmoles) para proporcionar 2-metil-2-(3-(3-(5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol, TFA (0,100 g, 0,206 mmoles, rendimiento de un 39 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 365,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₉H₂₁N₆O₂ 365,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 4H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 1,44 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 10,16 min.

10

Ejemplo 90 (no de acuerdo con la invención)

15

N-(3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



20

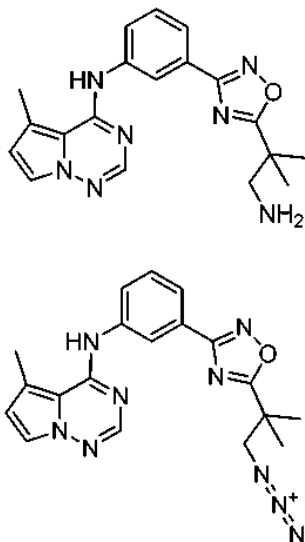
Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 86 usando 3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,105 g, 0,416 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,040 g, 0,079 mmoles, rendimiento de un 19 %) en forma de un aceite de color rojizo. LCMS (ESI) *m/e* 383,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₉H₂₀ClN₆O₂ 383,1]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,05 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,61 (m, 4H), 6,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,57 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 13,72 min.

25

Ejemplo 91 (no de acuerdo con la invención)

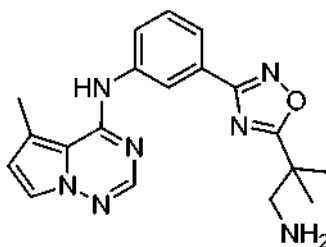
30

N-(3-(5-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Parte A: *N*-(3-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

A una solución de *N*-(3-(5-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,215 g, 0,562 mmoles) [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 90] en *N*-Metil-2-pirrolidinona seca (10 ml) en un vial para microondas en atmósfera de nitrógeno se añadió azida sódica (0,073 g, 1,123 mmoles) a temperatura ambiente. El vial de reacción se tapó y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner usando metanol como disolvente. El filtrado se concentró para retirar el metanol. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/Metanol/TFA al 0,1 %) para proporcionar *N*-(3-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,165 g, 0,424 mmoles, rendimiento de un 75 %). LCMS (ESI) *m/e* 390,2 [(M)⁺, calc. para C₁₉H₂₀N₉O 390,2].

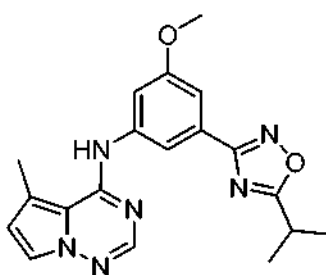


Parte B: *N*-(3-(5-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

A una solución de *N*-(3-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,165 g, 0,424 mmoles) en MeOH seco (20 ml) en un frasco de Parr en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió Pd/C (0,045 g, 0,424 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (345 kPa) en un agitador de Parr durante 2 h. La reacción se filtró a través de un filtro de vidrio y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/Metanol/TFA al 0,1 %) para proporcionar *N*-(3-(5-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-metilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, 2 TFA (0,056 g, 0,095 mmoles, rendimiento de un 22 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 364,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₂N₇O 364,2]; RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,36 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 3H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,62 (s, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 6,95 min.

Ejemplo 92 (no de acuerdo con la invención)

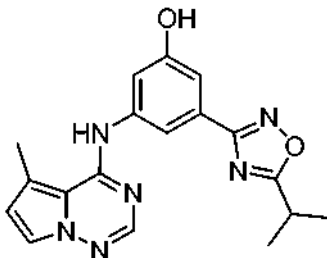
N-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metoxifenil)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 86 usando 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metoxianilina (0,071 g, 0,304 mmoles) para proporcionar *N*-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metoxifenil)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (0,0185 g, 0,038 mmoles, rendimiento de un 12 %) en forma de un aceite de color rojizo. LCMS (ESI) *m/e* 365,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₁N₆O₂ 365,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (spt, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 13,47 min.

Ejemplo 93 (no de acuerdo con la invención)

3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-((5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenol



5

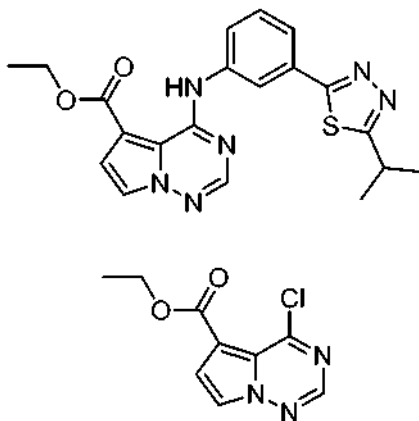
Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 86 usando 3-amino-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol (0,085 g, 0,388 mmoles) para proporcionar 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-((5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenol, TFA (0,083 g, 0,176 mmoles, rendimiento de un 45 %) en forma de un aceite de color rojizo. LCMS (ESI) m/e 351,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₁₉N₆O₂ 351,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,32 (spt, J = 7,1 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 10,92 min.

10

Ejemplo 94

15

4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo

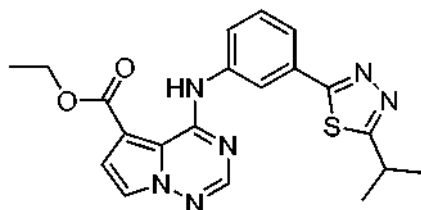


20 *Parte A: 4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo*

Una solución de 4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,413 mmoles) [preparado como se describe en el documento de patente de Estados Unidos N.º 7.514.435] en cloruro de tionilo (7046 µl, 97 mmoles) con 1 gota de DMF se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió DCM seco al residuo y se concentró 3x para asegurar la eliminación del exceso de cloruro de tionilo. Se obtuvo 4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo (544 mg, 2,41 mmoles, rendimiento bruto cuantitativo) en forma de un sólido de color naranja-marrón. Se mantuvo sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/e 226,0 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₉ClN₃O₂ 226,0]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,77 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 4,31 (c, J = 7,18 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,18 Hz, 3H).

25

30

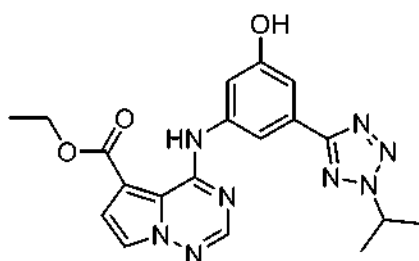


Parte B: 4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo

A una solución de 4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo (0,04 g, 0,177 mmoles) en acetonitrilo seco (7 ml) en un tubo para microondas lavado abundantemente con nitrógeno se añadió 3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina (0,039 g, 0,177 mmoles) y DIEA (0,037 ml, 0,213 mmoles). El tubo de reacción se tapó y se calentó en un microondas a 85 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/Metanol/TFA al 0,1 %) para proporcionar 4-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo, TFA (0,0236 g, 0,044 mmoles, rendimiento de un 25 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. LCMS (ESI) m/e 409,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₁N₆O₂S 409,1]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 18,79 min.

15 **Ejemplo 95**

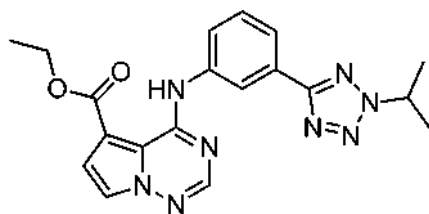
4-((3-hidroxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo



Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 94 usando 3-amino-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol (0,039 g, 0,177 mmoles) para proporcionar 4-(3-hidroxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo, TFA (0,017 g, 0,032 mmoles, rendimiento de un 18 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/e 409,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₁N₈O₃ 409,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (spt, J = 7,0 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 16,88 min.

30 **Ejemplo 96**

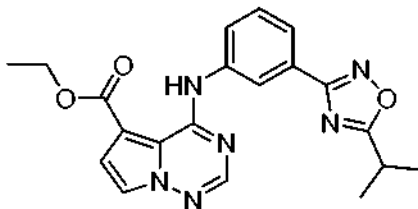
4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo



Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 94 usando 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (20,81 mg, 0,102 mmoles) para proporcionar 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo, TFA (15 mg, 0,029 mmoles, rendimiento de un 31 %) en forma de un sólido de color beige. LCMS (ESI) m/e 393,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₁N₈O₂ 393,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,60 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,17 (spt, J = 6,7 Hz, 1H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 20,05 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 15,51 min.

Ejemplo 97

4-((3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo



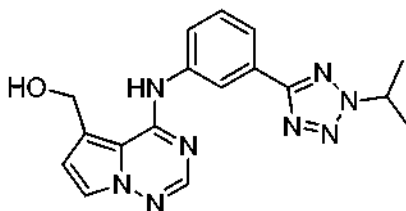
5

Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 94 usando 3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,036 g, 0,177 mmoles) para proporcionar 4-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo, TFA (0,016 g, 0,031 mmoles, rendimiento de un 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 393,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₁N₆O₃ 393,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,69 - 8,59 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,88 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (spt, J = 7,0 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 19,03 min.

10

Ejemplo 98

4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metanol



20

A una solución de 4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo (114 mg, 0,291 mmoles) [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 96] en THF (1,453 ml) a 0 °C se añadió LAH (2 M en THF) (0,291 ml, 0,581 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 40 %-100 %/H₂O/TFA al 0,1 %). Las fracciones se basificaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo (4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metanol (80 mg, 0,224 mmoles, rendimiento de un 77 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/e 351,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₁₉N₆O 351,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,10 (s a, 1H), 8,40 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,9, 1,3, 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,10 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 3,03 (s a, 1H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 11,05 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 9,42 min.

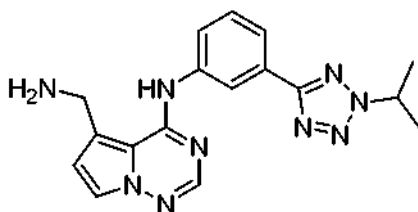
25

30

35

Ejemplo 99

5-(aminometil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



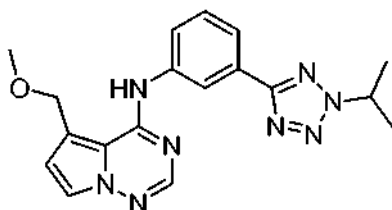
40

A una solución de (4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metanol (66 mg, 0,188 mmoles) y DIEA (115 µl, 0,659 mmoles) en NMP (435 µl, 4,52 mmoles) enfriado a -20 °C se añadió cloruro de

metanosulfonilo (19,08 µl, 0,245 mmoles) gota a gota. La solución se agitó a -20 °C durante 1 h, a continuación se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió amoniaco (2 M en metanol) (942 µl, 1,884 mmoles) y se agitó a 0 °C durante 2 h. La LC/MS muestra picos que corresponden al desplazamiento del compuesto intermedio de cloruro con NH₂ así como con OMe (del metanol). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 30 %-100 %/H₂O/TFA al 0,1 %). El derivado de OMe se aisló en forma de una sal TFA (véase el Ejemplo 100). Las fracciones del producto se basificaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 5-(aminometil)-*N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (9 mg, 0,024 mmoles, rendimiento de un 13 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) *m/e* 350,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₂₀N₉ 350,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,46 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,87 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,15 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): *t_R* = 6,91 min; tiempo de retención por HPLC (método F): *t_R* = 7,22 min.

Ejemplo 100

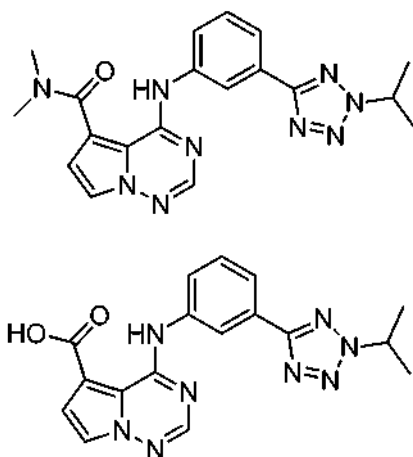
N-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Se aisló como producto secundario del Ejemplo 99. Se obtuvo *N*-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-5-(metoximetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, TFA (8 mg, 0,016 mmoles, rendimiento de un 9 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) *m/e* 365,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₂₁N₈O 365,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,45 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,17 (spt, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): *t_R* = 15,36 min; tiempo de retención por HPLC (método F): *t_R* = 12,54 min.

Ejemplo 101

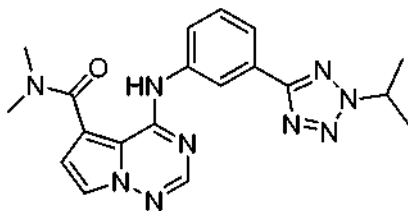
4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N,N*-dimetilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida



Parte A: ácido 4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico

A una solución de 4-(3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo (0,393 g, 1,001 mmoles) [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 96] en THF seco (100 ml) se añadió hidróxido de litio, H₂O (0,126 g, 3,00 mmoles) y agua (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (1 x 100 ml) y solución salina saturada (1 x 100 ml), se secaron

(MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener 4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico (0,289 g, 0,793 mmoles, rendimiento de un 79 %). El producto se mantuvo sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/e 365,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₁₇N₈O₂ 365,2].



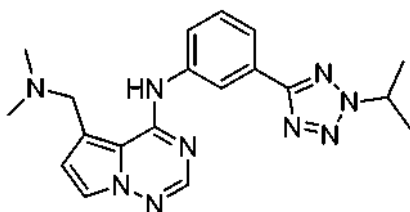
5

Parte B: 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico (36 mg, 0,099 mmoles) y HATU (56,4 mg, 0,148 mmoles) en DMF (494 µl) se añadió clorhidrato de dimetilamina (40,3 mg, 0,494 mmoles) y DIEA (121 µl, 0,692 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material en bruto se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (Me-OH al 40 %-100 %/H₂O/TFA al 0,1 %). Las fracciones del producto se basificaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)-N,N-dimetilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida (30,7 mg, 0,077 mmoles, rendimiento de un 78 %) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS (ESI) m/e 392,3 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₂N₈O 392,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 11,79 (s, 1H), 8,61 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,10 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 3,25 (s a, 6H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 16,16 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 13,20 min.

Ejemplo 102

25 *5-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina*

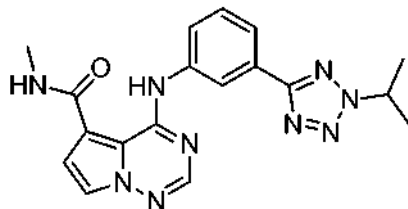


A una solución de 4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)-N,N-dimetilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida (17,8 mg, 0,045 mmoles) [preparado como se ha descrito en el Ejemplo 101] en THF (227 µl) 0 °C se añadió LAH (2 M en THF) (45,5 µl, 0,091 mmoles). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochell acuosa al 20 % y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 30 %-100 % /H₂O/TFA al 0,1 %). Las fracciones del producto se basificaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 5-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (9 mg, 0,024 mmoles, rendimiento de un 52 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) m/e 378,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄N₉ 378,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 12,86 (s a, 1H), 8,38 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,10 (spt, J = 6,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 7,06 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 7,91 min.

45

Ejemplo 103

4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida



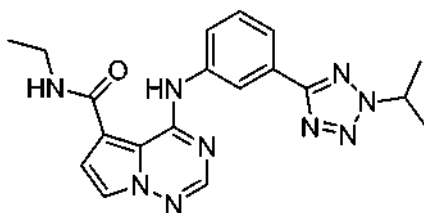
5

Preparado al igual que en el Ejemplo 101 usando clorhidrato de metanamina (33,4 mg, 0,494 mmoles) para proporcionar 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida (28,5 mg, 0,074 mmoles, rendimiento de un 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 378,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₂₀N₉O 378,2]; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 13,18 (s, 1H), 8,70 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 7,9, 1,3, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,11 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 15,47 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 12,41 min.

15

Ejemplo 104

N-etil-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida



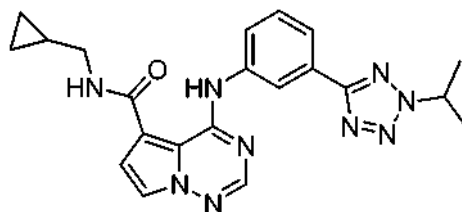
20

Preparado al igual que en el Ejemplo 101 usando etilamina (8,62 μl, 0,132 mmoles) para proporcionar N-etil-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida, TFA (0,0164 g, 0,032 mmoles, rendimiento de un 24 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) m/e 392,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₂N₉O 392,2]; RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,74 - 8,62 (m, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 14,3, 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 18,6, 3,1 Hz, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 1H), 3,49 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25

Ejemplo 105

N-(ciclopropilmetil)-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida



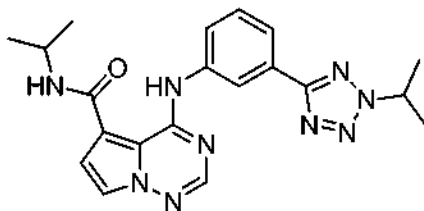
35

Preparado al igual que en el Ejemplo 101 usando aminometilciclopropano (0,011 ml, 0,132 mmoles) para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida, TFA (0,018 g, 0,034 mmoles, rendimiento de un 26 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) m/e 418,1 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₄N₉O 418,2]; RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,65 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,18 (spt, J = 6,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 1,73 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,22 - 1,12 (m, 1H), 0,61 - 0,52 (m, 2H), 0,38 - 0,29 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método C): t_R = 16,07 min.

40

Ejemplo 106

N-isopropil-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida



5

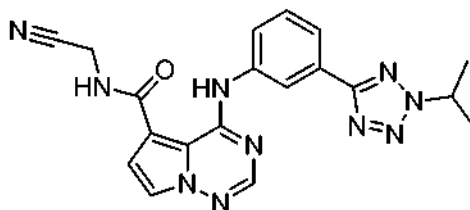
Preparado al igual que en el Ejemplo 101 usando isopropilamina (0,011 ml, 0,132 mmoles) para proporcionar *N*-isopropil-4-((3-(2-iso-propil-2*H*-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida, TFA (0,0094 g, 0,018 mmoles, rendimiento de un 13 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) *m/e* 406,1 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₉O 406,2]; RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,72 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 15,6, 7,9 Hz, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,12 (spt, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 15,68 min.

10

Ejemplo 107

15

N-(cianometil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida



Preparado al igual que en el Ejemplo 101 usando aminoacetnitrilo (7,39 mg, 0,132 mmoles) para proporcionar *N*-(cianometil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida, TFA (0,012 g, 0,023 mmoles, rendimiento de un 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 403,1 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₉H₁₉N₁₀O 403,2]; RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,59 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,04 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 14,03 min.

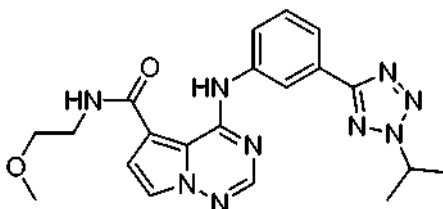
20

25

Ejemplo 108

30

4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida



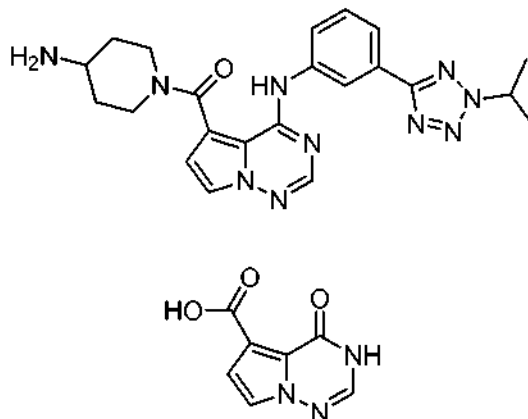
Preparado al igual que en el Ejemplo 101 usando 2-metoxietilamina (0,011 ml, 0,132 mmoles) para proporcionar 4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenilamino)-*N*-(2-metoxietil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida, TFA (0,025 g, 0,046 mmoles, rendimiento de un 35 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) *m/e* 422,1 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₉O₂ 422,2]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,20 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 14,70 min.

35

40

Ejemplo 109

(4-aminopiperidin-1-il)(4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metanona



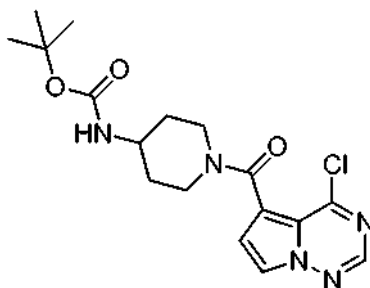
5

Parte A: ácido 4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico

A una suspensión parcial de 4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo (1 g, 4,83 mmoles) [preparado como se describe en el documento de patente de Estados Unidos N.º 7.514.435] en THF (10,17 ml) y MeOH (1,272 ml) se añadió hidróxido de litio (0,578 g, 24,13 mmoles) en agua (2,54 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) a continuación se acidificó a pH=5 con ácido acético glacial (1,382 ml, 24,13 mmoles). El sólido de color blanquecino se recogió por filtración al vacío y se secó al aire durante 2 h. Se obtuvo ácido 4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico (742 mg, 4,06 mmoles, rendimiento de un 84 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,14 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

10

15



20

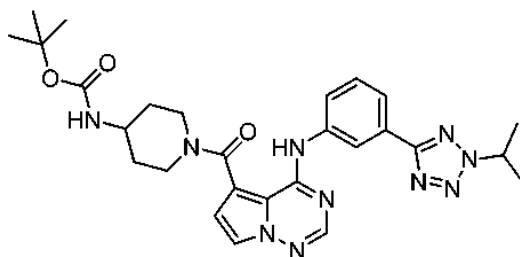
Parte B: (1-(4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido 4-oxo-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico (0,371 g, 2,07 mmoles) en cloruro de tionilo (3,78 ml, 51,8 mmoles) se añadió DMF (8,01 µl, 0,104 mmoles). La solución se calentó a 80 °C durante 1,25 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (10 ml) y la solución se concentró a presión reducida (3 x) para retirar el exceso de cloruro de tionilo. Se añadieron DCM (6,9 ml) seguido de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (415 mg, 2,070 mmoles) y DIEA (723 µl, 4,14 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x 20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-100 % en hexanos) para proporcionar 1-(4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (195 mg, 0,359 mmoles, rendimiento de un 17 %) en forma de un semisólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,56 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,91 - 3,20 (m, 3H), 1,81 - 2,14 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

25

30

35

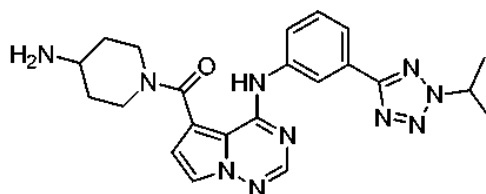


Parte C: (1-(4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

5

Una solución de 1-(4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,132 mmoles), 3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)anilina (53,5 mg, 0,263 mmoles) y DIEA (46,0 μ l, 0,263 mmoles) en acetonitrilo (600 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 40 %-100 %/H₂O/TFA al 0,1 %). Se obtuvo 1-(4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (56 mg, 0,102 mmoles, rendimiento de un 78 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 547,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₅N₁₀O₃ 547,3].

10



15

Parte D: (4-aminopiperidin-1-il)(4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metanona

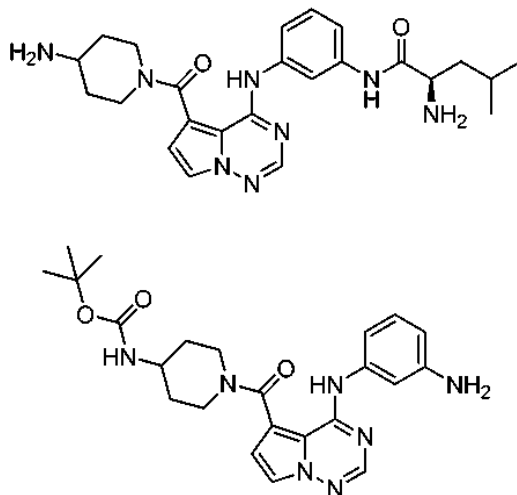
Una solución de 1-(4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (56 mg, 0,102 mmoles) en cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico) (2561 μ l, 5,12 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-100 %/H₂O/TFA al 0,1 %). Se obtuvo (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)metanona, 2 TFA (33,4 mg, 0,047 mmoles, rendimiento de un 46 %) en forma de una película incolora. LCMS (ESI) m/e 447,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₁₀O 447,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,58 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,2, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,11 - 5,24 (m, J = 6,7, 6,7, 6,7, 6,7, 6,5, 6,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 2,11 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,58 - 1,68 (m, 2H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 9,13 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 9,40 min.

20

25

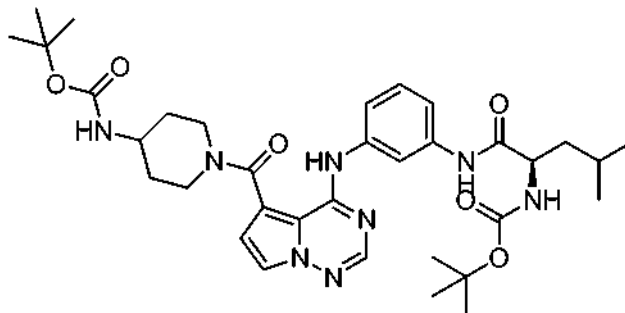
30 Ejemplo 110

(R)-2-amino-N-(3-((5-(4-aminopiperidin-1-carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metilpentanamida



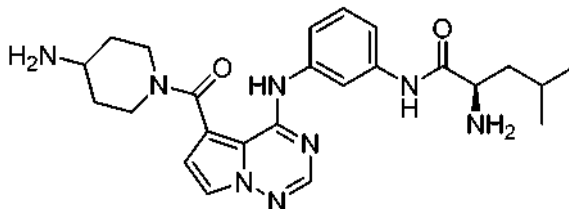
Parte A: (1-(4-((3-aminofenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

Preparado al igual que se ha descrito en el Ejemplo 109, Partes A-C usando piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (415 mg, 2,070 mmoles) en la Parte B y benceno-1,3-diamina (71,2 mg, 0,658 mmoles) en la Parte C para proporcionar 1-(4-(3-aminofenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo, TFA (75 mg, 0,126 mmoles, rendimiento de un 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 452,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₀N₇O₃ 452,2].



10 Parte B: (R)-(4-metil-1-oxo-1-((3-((5-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)amino)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ácido (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico (19,47 mg, 0,084 mmoles), DCC (17,36 mg, 0,084 mmoles) y DMAP (1,028 mg, 8,42 μmoles) en DCM (842 μl) que se agitó durante 5 min se añadió 1-(4-(3-aminofenilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (38 mg, 0,084 mmoles) y DIEA (29,4 μl, 0,168 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se concentró a presión reducida y se llevó a la siguiente reacción sin purificación. LCMS (ESI) m/e 665,3 [(M+H)⁺, calc. para C₃₄H₄₉N₈O₆ 665,4].



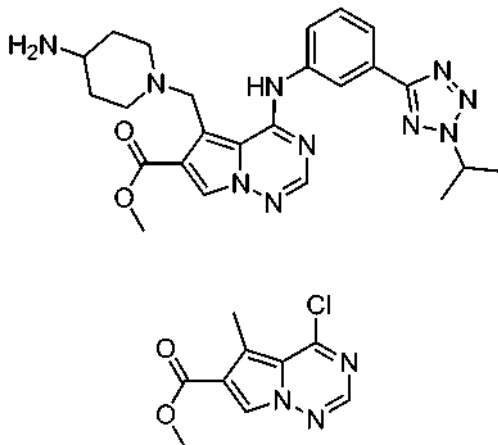
25 Parte C: (R)-2-amino-N-(3-((5-(4-aminopiperidin-1-carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metilpentanamida

Una solución de (R)-(4-metil-1-oxo-1-((3-((5-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)amino)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (55,8 mg, 0,084 mmoles) en cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico) (2100 μl, 4,20 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 10 %-100 %/H₂O/TFA al 0,1 %) para proporcionar (R)-2-amino-N-(3-((5-(4-aminopiperidin-1-carbonil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metilpentanamida, 2 TFA (11 mg, 0,015 mmoles, rendimiento de un 18 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/e 465,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃N₈O₂ 465,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 3,96 - 4,12 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 2H), 1,43 - 1,68 (m, 3H), 1,13 - 1,33 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H); tiempo de retención por HPLC (método E): t_R = 5,14 min; tiempo de retención por HPLC (método F): t_R = 5,54 min.

Ejemplo 111

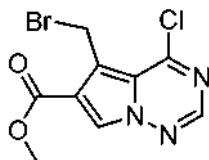
5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo

5



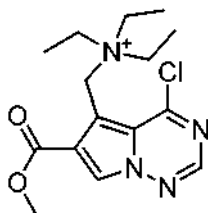
Parte A: 4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo

- 10 A una solución de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (4 g, 19,31 mmoles) [preparado como se describe en el documento WO 2002040486] en tolueno seco (50 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (3,24 ml, 34,8 mmoles) y DIEA (8,43 ml, 48,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) para proporcionar 4-cloro-5-
- 15 metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (3,1 g, 13,74 mmoles, rendimiento de un 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 226,0 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₉ClN₃O₂ 226,0].



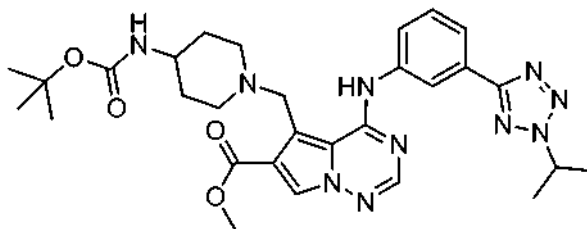
20 Parte B: 5-(bromometil)-4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo

- A una solución de 4-cloro-5-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (3,1 g, 13,74 mmoles) en CCl₄ seco (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió NBS (2,445 g, 13,74 mmoles) y AIBN (0,226 g, 1,374 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado frío. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (1 x 50 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida para obtener 5-(bromometil)-4-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (3,86 g, 12,68 mmoles, rendimiento de un 92 %) en forma de un sólido de color marrón. El producto se usó como tal sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/e 304,0, 306,0 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₉H₈BrClN₃O₂ 304,0].
- 30



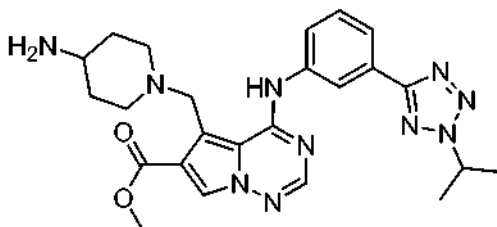
Parte C: *N*-((4-cloro-6-(metoxicarbonil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio

A una solución del 5-(bromometil)-4-cloropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (3,86 g, 12,68 mmoles) en THF seco (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (3,53 ml, 25,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El precipitado de color marrón claro se recogió por filtración al vacío y se lavó con THF frío y a continuación se secó al vacío. Se obtuvo *N*-((4-cloro-6-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio (3,91 g, 12,00 mmoles, rendimiento de un 95 %) en forma de un sólido de color marrón claro. El material se almacenó en atmósfera de nitrógeno en un desecador seco hasta que fuera necesario. LCMS (ESI) *m/e* 325,2 [(*M*)⁺, calc. para C₁₅H₂₂ClN₄O₂ 325,1].



Parte D: 5-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo

A una solución de *N*-((4-cloro-6-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)metil)-*N,N*-dietiletanaminio, sal de bromuro (0,2 g, 0,493 mmoles) en acetonitrilo seco (12 ml) en un tubo para microondas lavado abundantemente con nitrógeno se añadió 3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (0,100 g, 0,493 mmoles). El tubo de reacción se tapó y se calentó en un microondas a 85 °C durante 45 min. A la mezcla de reacción se añadió piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,099 g, 0,493 mmoles) y DIEA (0,181 ml, 1,035 mmoles) y el tubo de reacción se tapó de nuevo y se calentó en un microondas a 85 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener 5-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (0,169 g, 0,286 mmoles, rendimiento de un 58 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) *m/e* 591,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₉H₃₉N₁₀O₄ 591,3].



Parte E: 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo

A una solución de 5-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo (0,169 g, 0,286 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió TFA (0,132 ml, 1,717 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua/Metanol/TFA al 0,1 %) para proporcionar 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo, 2 TFA (0,0872 g, 0,119 mmoles, rendimiento de un 42 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 491,3 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₄H₃₁N₁₀O₂ 491,3]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,16 (sept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,00 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s a, 2H), 3,47 (s a, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,02 - 1,78 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); tiempo de retención por HPLC (método C): *t_R* = 7,59 min.

DATOS BIOLÓGICOS

Métodos

Ensayo de AAK1 Quinasa

Los ensayos realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en U. El volumen del ensayo final fue de 30 μ l preparados a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido con fluoresceína (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM a pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresado de forma bacteriana, con sustratos y compuestos de ensayo. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas y se terminaron con la adición de 60 μ l de tampón EDTA 35 mM a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el LabChip 3000 de Caliper (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fusco fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con respecto a reacciones de control inactivadas con EDTA para reacciones de inhibición de un 100 % y reacciones solamente con vehículo para inhibición de un 0 %. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 22 μ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂, 1,5 μ M; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria que inhibía un 50 % de actividad de quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de CI₅₀ se obtuvieron a partir de análisis de regresión no lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 2. La potencia funcional para los compuestos seleccionados se enumera como intervalos de CI₅₀ en la que a = 1-10 nM; b = 10,01-100 nM; c = 100,01-1000 nM; d = 1000,01-5000 nM.

Tabla 2

Número de Ejemplo	CI ₅₀ de AAK1 (nM)	Número de Ejemplo	CI ₅₀ de AAK1 (nM)
1	c	7	c
2	b	8	7,3
3	b	9	b
4	c	10	b
5	b	11	c
6	b	12	446
13	c	43	265
14	c	44	10
15	b	45	b
16	c	46	b
17	c	47	b
18	c	48	b
19	2119	49	21
20	d	50	c
21	b	51	a
22	14	52	c
23	c	53	b
24	b	54	c
25	c	55	c
26	c	56	d
27	c	57	b
28	c	58	d
29	c	59	128
30	c	60	c
31	c	61	2575
32	c	62	c
33	b	63	c

ES 2 678 877 T3

34	b
35	c
36	3,3
37	a
38	a
39	b
40	b
41	b
42	b
73	16
74	b

64	c
65	72
66	1102
67	c
68	d
69	c
70	c
71	d
72	b
75	c

Número de Ejemplo	CI ₅₀ de AAK1 (nM)
76	220
77	291
78	112
79	269
80	384
81	413
82	67
83	406
84	75
85	82
86	123
87	325
88	22
89	207
90	52
91	63
92	1173
93	73
94	474

95	2528
96	624
97	883
98	92
99	217
100	54
101	687
102	49
103	26
104	195
105	785
106	2347
107	469
108	289
109	4772
110	7713
111	16

Ratones con Desactivación Genética AAK1

5 Los ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 se prepararon con dos métodos; manipulación genética aleatoria e inmovilización genética.

10 La inmovilización genética es un método de mutagénesis de inserción aleatoria que usa un fragmento de ADN que codifica un gen marcador indicador o seleccionable con un mutágeno. Los vectores de inmovilización genética se han diseñado para su integración en intrones o genes de una manera que permite la maquinaria de corte y empalme celular con respecto a exones codificados por vector de corte y empalme para los ARNm. Comúnmente, Los vectores de inmovilización genética contienen secuencias de marcador seleccionable que van precedidas por secuencias de aceptor de corte y empalme y no van precedidas por un promotor. Por lo tanto, cuando los vectores de ese tipo se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular produce un corte y empalme de exones del gen inmovilizado en el extremo en la posición 5' terminal de la secuencia de marcador seleccionable. Por lo general, los genes de marcador seleccionable de ese tipo solamente se pueden expresar si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Posteriormente, los sucesos de inmovilización genética resultante se identifican mediante la selección de células que pueden sobrevivir al cultivo selectivo.

20 Las células madre embrionarias (células Lex-1 obtenidas a partir de la cepa A129 de murino), se mutaron mediante un proceso que implicaba la inserción de al menos una porción de una secuencia de vector modificado por ingeniería genética en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que posteriormente se introdujeron en los hospedadores hembra pseudopreñadas y se llevaron a término usando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz *et al.*, eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes posteriormente se cruzaron para producir una descendencia capaz de transmisión de línea germinal de un alelo que contuviera la mutación modificada por ingeniería en el gen de interés.

Los ratones con alteración del gen AAK1 también se prepararon mediante recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen AAK1 murino (véase el Número de Registro en GenBank NM_177762) se retiró mediante métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 5.487.992, 5.627.059, y 5.789.215.

5 Los ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 se estudiaron en conjunto con ratones heterocigotos (+/-) para la alteración del gen AAK1, y compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a un tratamiento médico usando un paquete integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los sistemas orgánicos principales en un sujeto mamífero. Los ratones homocigotos (-/-) con "desactivación genética" se estudiaron en conjunto con sus compañeros de camada heterocigotos (+/-) y de tipo silvestre (+/+). La alteración del gen AAK1 se confirmó por análisis de Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó mediante RT-PCR en cerebro murino; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esquelético; hueso; estómago, intestino delgado y colon; corazón; tejido adiposo; pulmón asmático; hígado con LPS; sangre; corazón con banda; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria (virgen de 5 semanas, virgen madura, 12 DPC, 3 días después del parto (en la estancia), 3 días después del destete (involución temprana), y 7 días después del destete (involución tardía)).

Los compañeros de camada homocigotos para AAK1 (-/-) y de tipo silvestre (+/+) se sometieron a ensayo usando el ensayo en pata con formalina para evaluar sus respuestas nociceptivas agudas y crónicas. Para estos ensayos, se usaron Analizadores de Nocicepción Automáticos (adquiridos en el laboratorio Ozaki en la Universidad de California, San Diego). Una banda metálica se puso alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes del ensayo. Después del período de aclimatación de 30 minutos, se inyectaron 20 µl de formalina al 5 % por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones alojaron de forma individual en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. La solución recién preparada de formalina al 5 % se preparó mediante dilución de formaldehído (Formalde-fresh al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos de investigación se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

Un ordenador registró a las retiradas de la pata por minuto, retiradas de la pata para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos), y retiradas de la pata totales para la fase II (fase tónica = tiempo entre minutos 20 - 40 o 10-60 minutos para estudios farmacológicos) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. *An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol.*, 2001; 90: 2386-402. Como se muestra en la Figura 1, los datos de la fase 1 y de la fase 2 se obtuvieron usando ratones hembra (n = 16) homocigotos (-/-), hembras de tipo silvestre (n = 15), ratones macho (n = 9) homocigotos (-/-), y ratones macho de tipo silvestre (n = 18). En todos los grupos y en ambas fases, los ratones homocigotos AAK1 (-/-) presentaban un registro de la retirada de la pata significativamente menor que sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

Los estudios de los ratones con desactivación genética para AAK1 mostraban que la alteración del gen AAK1 influye en la respuesta al dolor tal como se mide usando el ensayo empata con formalina que se ha descrito anteriormente. El mismo ensayo se usó para confirmar que la administración de un inhibidor de AAK1 también puede influir en la respuesta al dolor.

Un compuesto de la divulgación se sometió a ensayo a diferentes dosis en este ensayo. Como controles positivos se usaron gabapentina y pregabalina. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3, en la que el efecto de la gabapentina a 200 mg/kg se considera como una respuesta de un 100 %, el % de respuesta para los otros compuestos es con respecto a la dosis de 200 mg/kg de gabapentina, "sc" significa administración subcutánea; "po" significa administración oral.

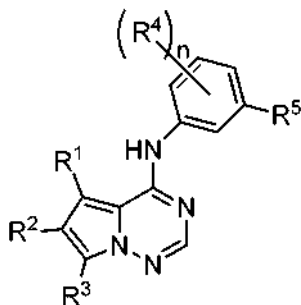
Tabla 3

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Respuesta
Gabapentina	200 sc	73 %
Ejemplo 1: 6-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-N-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	60 sc	59 %

50 Para alguien con experiencia en la materia será evidente que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos que se han mencionado anteriormente, y que se pueden realizar en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de los mismos. Por lo tanto se desea que los ejemplos se consideren en todos los sentidos como ilustrativos y no como limitantes, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos mencionados anteriormente, y por lo tanto se pretende que todos los cambios que entren dentro del significado e intervalos de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



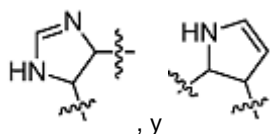
(I),

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

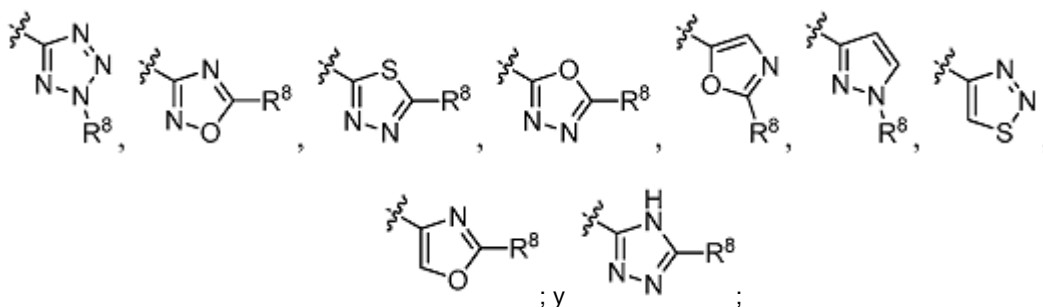
- n es 0, 1 o 2;
 R¹ se selecciona entre -CH₂NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -CH₂OR⁶ y -CO₂R⁶;
 R² se selecciona entre hidrógeno y -CO₂R⁶;
 R³ se selecciona entre hidrógeno y Br;
 cuando n es 1, R⁴ se selecciona entre halo, haloalquilo, hidroxialquilo C₁-C₃, -OR⁶; o,
 cuando n es 2, los dos grupos R⁴ están en átomos de carbono adyacentes y, junto con los átomos a los que
 están unidos, forman un anillo de cinco miembros seleccionado entre

15



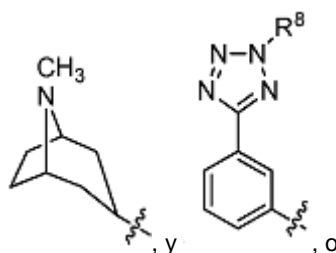
- en los que "~~~~" indica el punto de unión al anillo aromático de seis miembros;
 R⁵ se selecciona entre alqueno C₂, -NHC(O)R⁷, -C(O)NHR⁷,

20



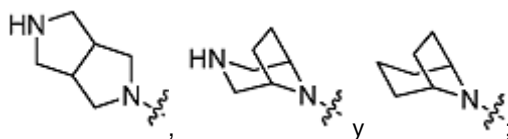
- cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R⁷ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y aminoalquilo C₁-C₆;
 R⁸ se selecciona entre aminoalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ y fenilo; y
 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃,
 aminoalquilo C₂-C₆, cianoalquilo C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆alquilo C₁-C₃,

30



R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre azetidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino,

5



en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxilo y metilamino para uso en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o un trastorno mediados por actividad de AAK1 seleccionados entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

10

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidino o piperazino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxilo, y metilamino.

15

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el dolor es dolor neuropático.

20

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

25

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

- 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 2-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(vinilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(terc-pentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(oxazol-2-il)fenol;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 2-(3-(3-((5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)-5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((3-aminoozetidin-1-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

50

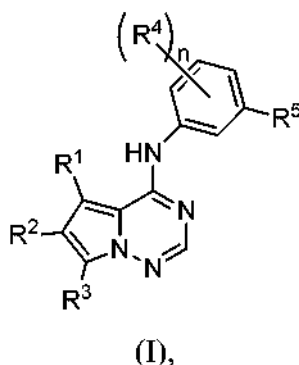
- 5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 5 N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 10 N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((3-(metilamino)pirrolidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((3-(aminometil)pirrolidín-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((3-aminopirrolidín-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 15 3-((5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-N-isobutilbenzamida;
 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 3-((5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol;
 3-((5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol;
 2-((5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)-4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenol;
- 20 N-(3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 25 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 30 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-cloro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 35 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidín-3-ol;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(2-fluoro-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 40 N-(1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidín-4-il)acetamida;
 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-5-(morfolinometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(morfolinometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 45 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)metil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 (1R,5S)-8-((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-ol;
 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 50 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-isopropoxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-((metilamino)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 1-((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)azetidina-3-carbonitrilo;
- 55 1-((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidina-4-carbonitrilo;
 2-(((4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)amino)acetónitrilo;
 (R)-2-amino-N-(3-((5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metil-pentanamida;
- 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-7-bromo-N-(3-(oxazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)propano-1,3-diamina;
- 60 N1-((4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)-2-metilpropano-1,3-diamina;
 5-((3-(aminometil)piperidín-1-il)metil)-N-(3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-(difluorometil)-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 65 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(3-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-N-(5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-indol-7-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-N-(4-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 4-((3-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo;
 4-((3-hidroxi-5-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo;
 5 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo;
 4-((3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de etilo;
 (4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metanol;
 5-(aminometil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 10 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 5-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 N-etil-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 15 N-(ciclopropilmetil)-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 N-isopropil-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 N-(cianometil)-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
 (4-aminopiperidin-1-il)(4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metanona;
 20 (R)-2-amino-N-(3-((5-(4-aminopiperidin-1-carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino)fenil)-4-metil-pentanamida;
 y
 5-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-4-((3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxilato de metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

6. Un compuesto de fórmula (I)



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;

R¹ se selecciona entre -CH₂NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -CH₂OR⁶ y -CO₂R⁶;

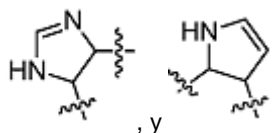
R² se selecciona entre hidrógeno y -CO₂R⁶;

35

R³ se selecciona entre hidrógeno y Br;

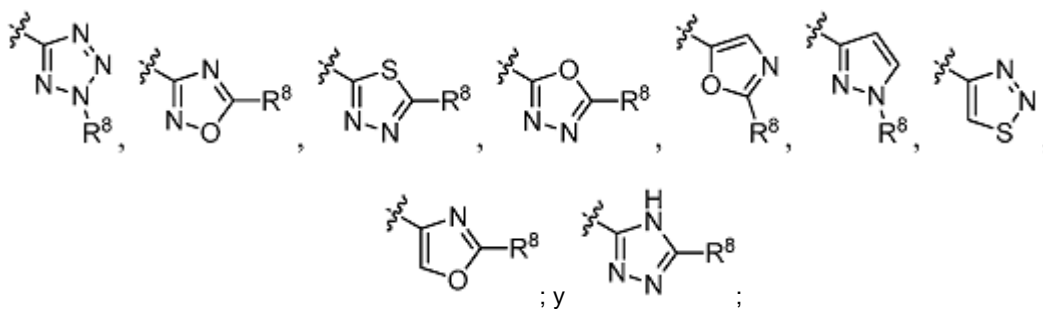
cuando n es 1, R⁴ se selecciona entre halo, haloalquilo, hidroxialquilo C₁-C₃, -OR⁶; o,

cuando n es 2, los dos grupos R⁴ están en átomos de carbono adyacentes, y junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cinco miembros seleccionado entre



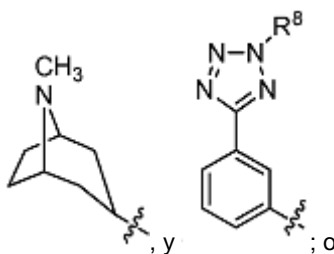
40

en los que " " indica el punto de unión al anillo aromático de seis miembros;
 R⁵ se selecciona entre alquenilo C₂, -NHC(O)R⁷, -C(O)NHR⁷,



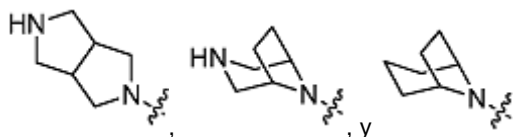
5 cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
 R^7 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , y aminoalquilo C_1-C_6 ;
 R^8 se selecciona entre aminoalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , y fenilo; y
 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , aminoalquilo C_2-C_6 , cianoalquilo C_1-C_3 , cicloalquil C_3-C_6 alquilo C_1-C_3 ,

10



15 R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre azetidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino,

15



20 en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , amino, aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxilo y metilamino para uso en la inhibición de la actividad de quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) en una enfermedad o un trastorno seleccionados entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

20

25 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidino o de piperazino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre acilamino C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , amino, aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxilo y metilamino.

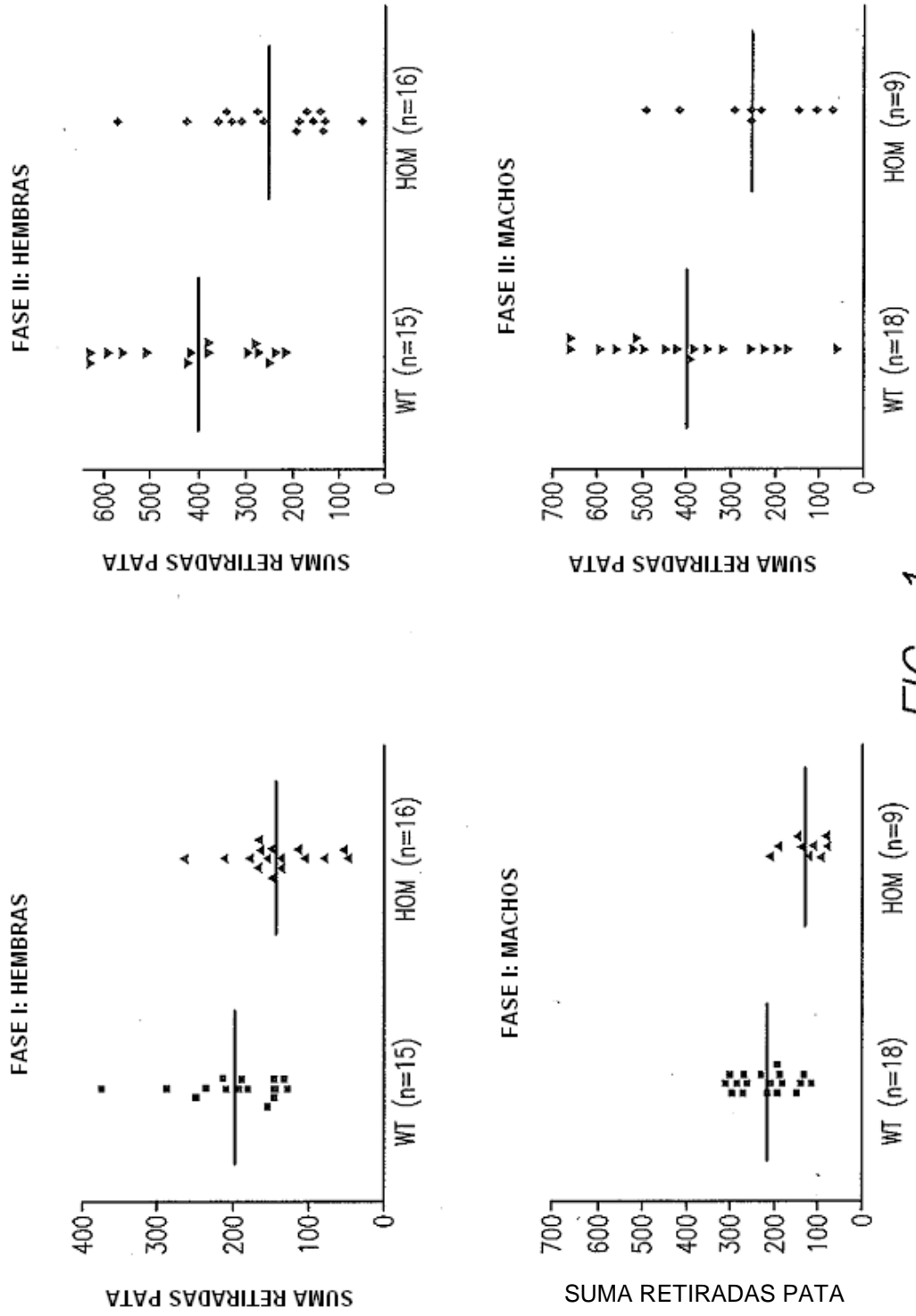


FIG. 1