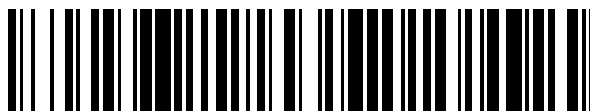


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 679**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/541** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2015 PCT/US2015/056577**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16064958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015 E 15787838 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3209665**

54 Título: **Compuestos de pirrolotriazina amina sustituidos como inhibidores de PI3k**

30 Prioridad:

**22.10.2014 US 201462067092 P**

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

**23.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BHIDE, RAJEEV S.;  
RUAN, ZHEMING;  
CHERNEY, ROBERT J.;  
CORNELIUS, LYNDON A.M.;  
DHAR, T.G. MURALI;  
GONG, HUA;  
MARCOUX, DAVID;  
POSS, MICHAEL A.;  
QIN, LAN-YING;  
SHI, QING y  
TINO, JOSEPH A.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 749 679 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

Compuestos de pirrolotriazina amina sustituidos como inhibidores de PI3k

5 La presente invención se refiere en general a compuestos de pirrolotriazina amina sustituidos con heteroarilo útiles como inhibidores de quinasas, incluyendo la modulación de las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K). En el presente documento se proporcionan compuestos de pirrolotriazina amina sustituidos con heteroarilo, composiciones que comprenden dichos compuestos, y métodos de su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de dolencias relacionadas con la modulación de las quinasas y métodos para inhibir la actividad de las quinasas, incluyendo PI3K.

15 Las fosfoinositida 3-quinasas son lípidoquinasas que fosforilan la posición 3-OH del anillo de inositol de los sustratos de fosfoinositol basados en membrana, es decir, fosfoinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PIP) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI-4,5-P2). Las 3-fosfato inositidas resultantes son sitios de referencia para señalar proteínas que se unen a través de sus dominios de unión a lípidos (Vanhaesebroeck, B. et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 11:329-341 (2010)). Las PI3K se han dividido en 3 clases según la homología de secuencia y la especificidad del sustrato. La clase I convierte PI-4,5-P2 en trifosfato de PI-3,4,5 (PIP3); La clase II convierte PI-4-P en PI-3,4-P2 y PI en PI-3-P; y la clase III convierte PI en PI-3-P. Las enzimas de clase I son las más extensamente estudiadas. Su actividad genera PIP3 que forma un sitio de acoplamiento para proteínas con dominios de homología de pleckstrina. Estas proteínas son componentes previos de múltiples vías de señalización. (Vanhaesebroeck, B. et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 13:195-203 (2012)).

25 Los PI3K de clase I se subdividen en clase IA y IB. En ambas subclases, las enzimas son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica y una subunidad reguladora (Vanhaesebroeck, B. et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 11:329-341 (2010)). En la clase IA, las subunidades catalíticas son p110 $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ . Cada una se asocia con una subunidad reguladora, la más común es p85 $\alpha$ , pero también se han identificado otras (p85 $\beta$ , p55 $\alpha$ , p55 $\gamma$ , p50 $\alpha$ ). La subunidad reguladora p85 $\alpha$  contiene dos dominios SH2 que se unen a la tirosina fosforilada tras la activación de los receptores de tirosina quinasa. La unión alivia la inhibición inicial que la subunidad reguladora ejerce sobre la subunidad catalítica. En la clase IB, la subunidad catalítica p110 $\gamma$  está asociada con las subunidades reguladoras p101 o p87. Esta isoforma es activada por las subunidades  $\gamma$ ,  $\beta$  de receptores acoplados a la proteína G, una ruta que también pueden utilizar otras isoformas, incluida PI3k $\delta$ .

35 Las isoformas de clase I PI3K  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan de forma ubicua y median una gran variedad de funciones en múltiples tipos de células. Tienen papeles críticos en el desarrollo, de modo que la delección homocigótica de cada uno de los genes en ratones es letal en el embrión (Vanhaesebroeck, B. et al., *Trends Biochem. Sci.*, 30:194-204 (2005)). Estas isoformas controlan importantes rutas metabólicas, incluida la absorción de glucosa dependiente de insulina (Shepherd, P.R., *Acta Physiol. Scand.*, 183:3-12 (2005)). Además, PI3K $\alpha$  protege contra el infarto de miocardio (Lin, RCY et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 30: 724-732 (2010)) y su inhibición puede provocar la perturbación del canal iónico que se manifiesta como prolongación de QT (Lu, Z. et al., *Science Trans. Med.*, 4: 131 ra150 (2012)). PI3K $\gamma$  también se expresa dentro del sistema cardiovascular y media los efectos sobre la tensión arterial (Carnevale, D. et al., *Cardiovasc. Res.*, 93:200-209 (2012)). Su expresión principal es, sin embargo, sobre los leucocitos. PI3K $\delta$  también se expresa principalmente en leucocitos. Ambas isoformas PI3K $\gamma$  y  $\delta$  median una gran cantidad de funciones asociadas con la activación y supervivencia de las células inmunitarias, mientras que la delección en ratones no es letal en ninguno de los casos, da como resultado un marcado deterioro de la función inmunitaria (Vanhaesebroeck, B. et al., *Trends Biochem. Sci.*, 30:194-204 (2005)). En relación a PI3K $\gamma$ , PI3K $\delta$  desempeña un papel más destacado en el desarrollo de linfocitos B de manera que los ratones PI3K $\delta$  inactivados génicamente presentan un bloqueo de la diferenciación de linfocitos B. También media la señalización de BCR, la generación de anticuerpos y el cambio de clase. La isoforma PI3K $\delta$  juega un importante papel en la función y supervivencia de los linfocitos T, aunque también participan otras isoformas (So, L. et al., *Biochem. J.*, 442:465-481 (2012)). La implicación de PI3K $\delta$  en la enfermedad autoinmunitaria se ha demostrado preclínicamente en modelos de ratones y ratas de varias enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la artritis reumatoide (Puri, K.D. et al., *J. Immunol.*, 182 (Supl. 50): 14 (2009)) y lupus eritematoso sistémico (LES) (Maxwell, M.J. et al., *J. Autoimmunity*, 38:381-391 (2012)). En el escenario clínico, PI3K $\delta$  se ha encontrado que se activa en los linfocitos T periféricos de pacientes con LES y se relaciona con la gravedad de la enfermedad (Suarez-Fueyo, A. et al., *J. Immunol.*, 187:2376-2385 (2011)). Estos datos sugieren que la inhibición de PI3K $\delta$  es prometedora como una terapia eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Además, Una consideración de los posibles efectos adversos de inhibir las otras isoformas apunta a la selectividad de  $\delta$  como el perfil preferido.

60 Así, la inhibición de la actividad de PI3K puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias que incluyen, aunque no de forma limitativa: lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por lupus, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo al trasplante, nefritis membranosa, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades de las aglutininas frías y calientes, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (p. ej., síndrome de Guillain-Barré), péñfigo vulgar y asma.

Además, Se ha informado que PI3K desempeña un papel en el control de la supervivencia de los linfocitos B en ciertos tipos de cánceres de linfocitos B. Por ejemplo, Se ha demostrado que PI3K es importante para la supervivencia del linfoma no Hodgkin (LNH) y las células de leucemia linfocítica crónica (LLC). El inhibidor de PI3K idelalisib ha sido autorizado para el tratamiento de estas enfermedades en los Estados Unidos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de PI3K puede ser útil para el tratamiento del linfoma de linfocitos B y la leucemia, incluyendo LLC y LNH.

Además, se ha informado que la inactivación de PI3K $\delta$  rompe la tolerancia inmunitaria al cáncer regulada por los linfocitos T, aumentando la respuesta inmunitaria que conduce a la regresión tumoral en modelos animales (Ali, K. et al., Nature, 510:407-411 (2014)). La inhibición de PI3K $\delta$ , por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de tumores, particularmente aquellos tipos donde hay evidencia de respuesta inmunitaria inadecuada, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cánceres de vejiga, mama, colorrectal, esofágico, gástricos, cabeza y cuello, hígado, pulmón, melanoma, ovárico, de páncreas y de próstata, carcinoma de células renales, leucemia y linfoma. En el tratamiento de estos cánceres se prevé que el inhibidor de PI3K $\delta$  se pueda combinar con otros tratamientos que también estimulen las respuestas inmunitarias a los tumores, incluyendo, aunque no de forma limitativa, anticuerpos dirigidos contra CTLA4, contra PD-1 y contra PD-L1.

En vista de las numerosas dolencias que se contemplan para beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las proteínas quinasas, Es evidente de inmediato que los nuevos compuestos capaces de modular proteínas quinasas como PI3K y los métodos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

La patente U.S. 8.084.620 y el documento WO 2011/159857 divulgan compuestos de carboxamida tricíclicos útiles como inhibidores de quinasas.

Todavía existe la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de PI3K.

Los solicitantes han encontrado compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de PI3K. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables que son importantes por su capacidad de tratamiento.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de heteroarilamina bicíclicos de Fórmula (I), que son útiles como inhibidores de PI3K y el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también describe un método para inhibir la actividad de PI3K que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I).

La presente divulgación también describe un método para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I).

La presente divulgación también describe un método para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I).

La presente divulgación también describe un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de PI3K, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita, al menos un compuesto de fórmula (I).

La presente divulgación también describe procesos e intermedios para preparar los compuestos de Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en terapia.

La presente divulgación también describe el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de dolencias relacionadas con PI3K, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

La presente divulgación también describe el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar para tratar, prevenir o curar varias dolencias relacionadas con PI3K. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o retrasar el avance de enfermedades o trastornos en

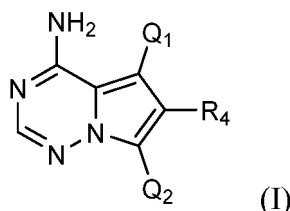
diversas áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma ampliada conforme continúa la divulgación.

5

### Descripción detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



10

o una de sus sales; en la que:

Q<sub>1</sub> es:

15

- (i) Cl, I, -CN, -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; o
- (ii) pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub> o tetrahidropiraniilo;

20

Q<sub>2</sub> es morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo o benzo[d]imidazolilo, cada uno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es H, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>(ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>(difluorociclopropilo), -CH<sub>2</sub>(metil isoxazolilo), -CH<sub>2</sub>(pirrolidinonilo), =O, tetrahidropiraniilo, dimetil tetrahidropiraniilo, 1,1-dióxido de tiopirano, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolina, metil piridinonilo, fenilo sustituido con -C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; piperazinilo o piperazonilo, cada uno sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(ciclopropilo) y oxetaniilo; o piperidinilo o piperidinonilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH o -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

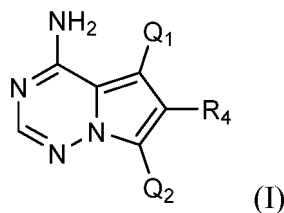
25

R<sub>3</sub> es H, F o -CH<sub>3</sub>; y

R<sub>4</sub> es H o F.

30

El segundo aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



35

o una de sus sales; en la que:

Q<sub>1</sub> es:

40

- (i) Cl, I, -CN, -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; o
- (ii) pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub> o tetrahidropiraniilo;

Q<sub>2</sub> es piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo o benzo[d]imidazolilo, cada uno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

45

R<sub>2</sub> es H, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>(ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>(difluorociclopropilo), -CH<sub>2</sub>(metil isoxazolilo), -CH<sub>2</sub>(pirrolidinonilo), =O, tetrahidropiraniilo, dimetil tetrahidropiraniilo, 1,1-dióxido de tiopirano, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolina, metil piridinonilo, fenilo sustituido con -C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; piperazinilo o piperazonilo, cada uno sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(ciclopropilo) y oxetaniilo; o piperidinilo o piperidinonilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH o -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

50

R<sub>3</sub> es H, F o -CH<sub>3</sub>; y

R<sub>4</sub> es H.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que:

Q<sub>1</sub> es:

- 5 (i) Cl, I o -CN; o  
(ii) pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub> o tetrahidropiraniilo;

Q<sub>2</sub> es piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo o benzo[d]imidazolilo, cada uno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

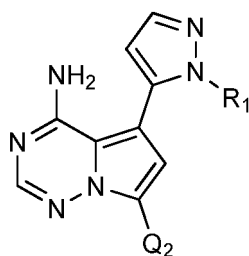
- 10 R<sub>2</sub> es H, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>(ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>(difluorociclopropilo), -CH<sub>2</sub>(metil isoxazolilo), -CH<sub>2</sub>(pirrolidinonilo), =O, tetrahidropiraniilo, dimetil tetrahidropiraniilo, 1,1-dióxido de tiopirano, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolina, metil piridinonilo, fenilo sustituido con -C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; piperazinilo o piperazinonilo, cada uno sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(ciclopropilo) y oxetanilo; o

- 15 piperidinilo o piperidinonilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH o -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

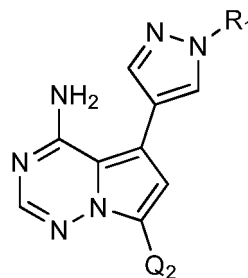
R<sub>3</sub> es H, F o -CH<sub>3</sub>; y

R<sub>4</sub> es H.

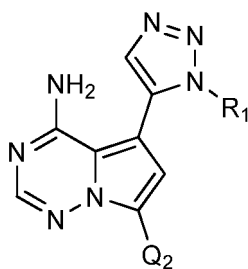
- 20 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen las estructuras de Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) y Fórmula (Id):



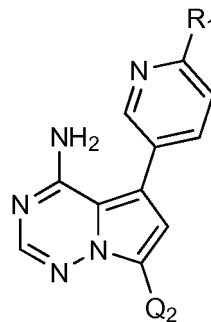
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

- 25 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es pirazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) y Fórmula (Ic).

- 30 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es pirazolilo sustituido con R<sub>1</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen las estructuras de Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib).

- 35 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es triazolilo; y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen la estructura de Fórmula (Ic).

- 40 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es piridinilo sustituido con R<sub>1</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen la estructura de Fórmula (Id).

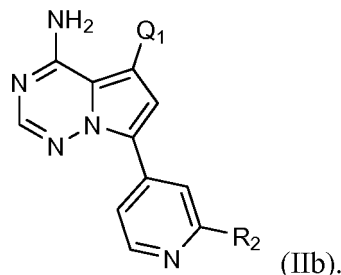
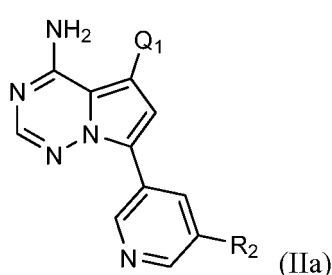
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es (i) Cl, I, -CN

o -CF<sub>3</sub>; o (ii) pirazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

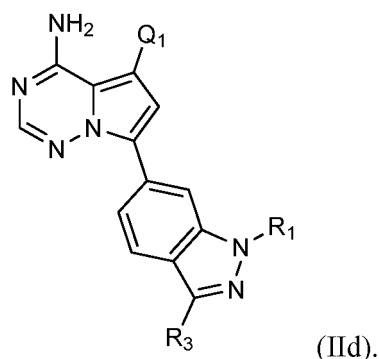
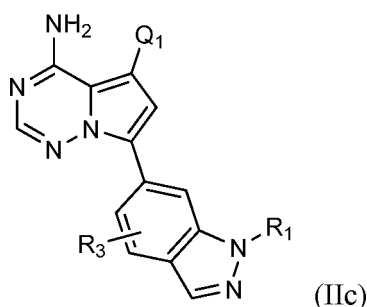
5 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es Cl, I, -CN, -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; y R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es Cl, I, -CN o -CF<sub>3</sub>; y R<sub>4</sub> y Q<sub>2</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

10 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es piridinilo sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>1</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen las estructuras de Fórmula (IIa) y Fórmula (IIb):

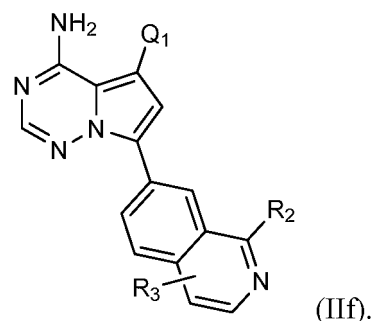
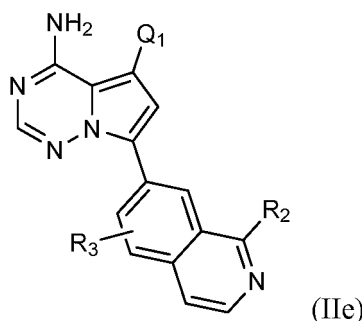


15 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es indazolilo sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>1</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen las estructuras de Fórmula (IIc) y Fórmula (IId):

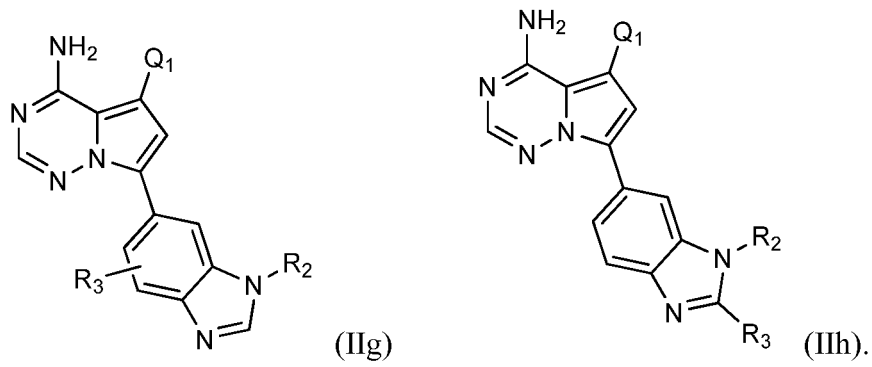


20 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es isoquinolinilo sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>1</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen las estructuras de Fórmula (IIe) y Fórmula (IIf):

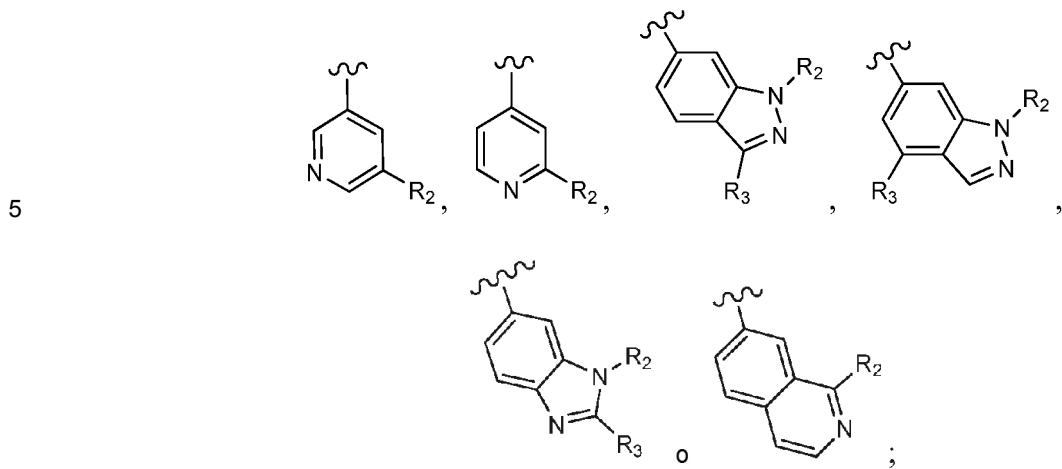
25



30 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es benzo[d]imidazolilo sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Q<sub>1</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen las estructuras de Fórmula (IIg) y Fórmula (IIh):

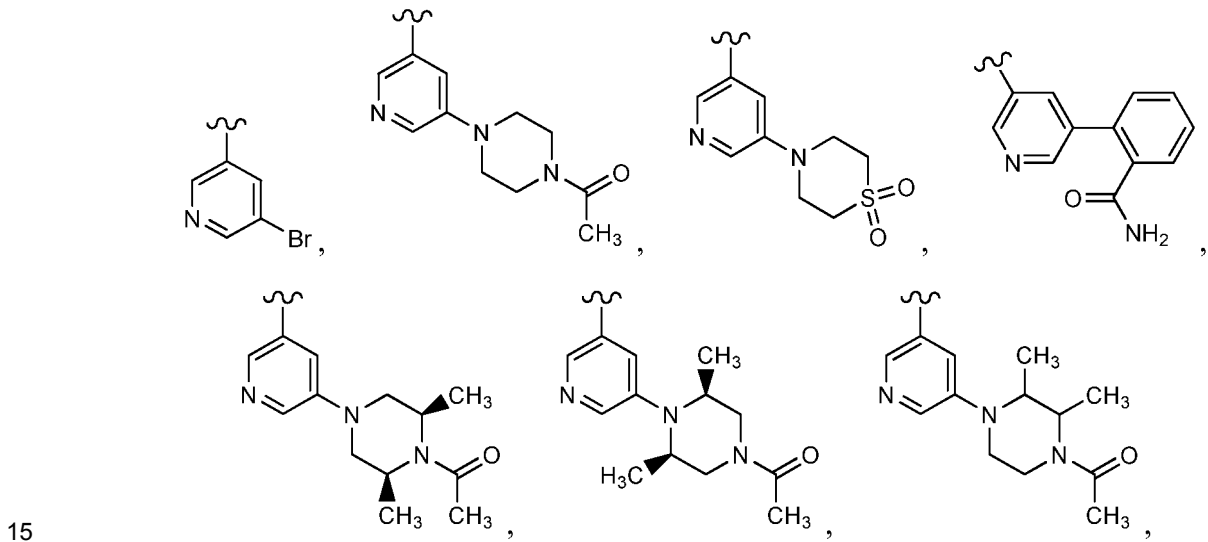


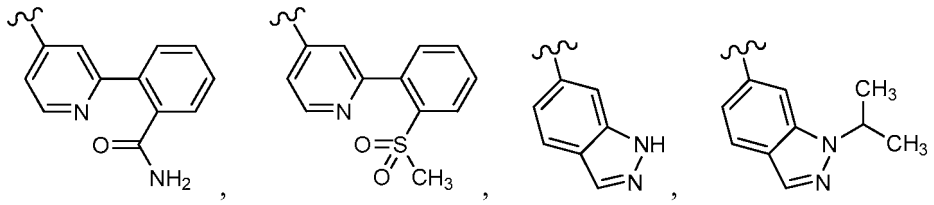
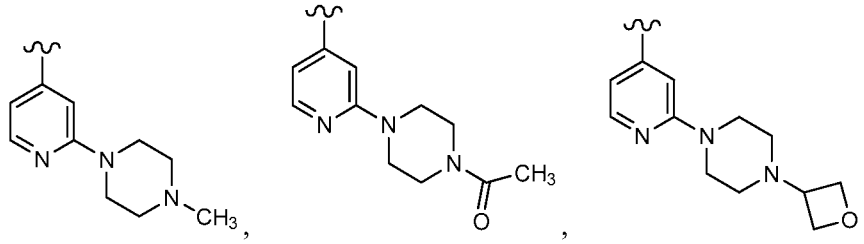
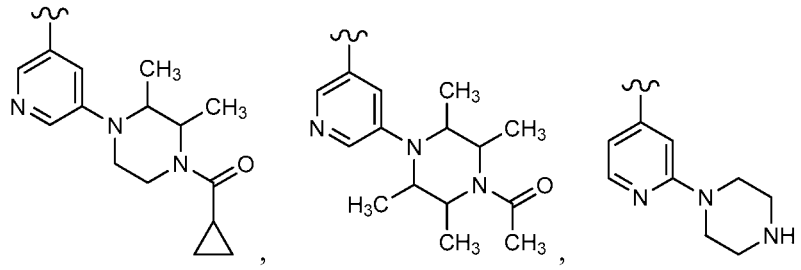
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es:



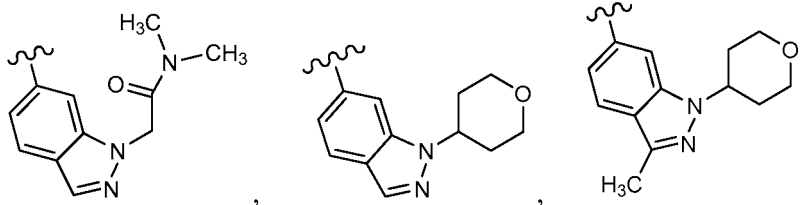
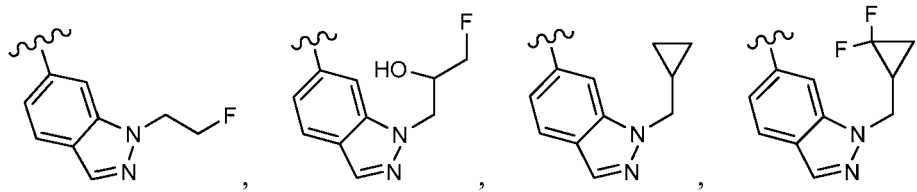
y Q<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es:

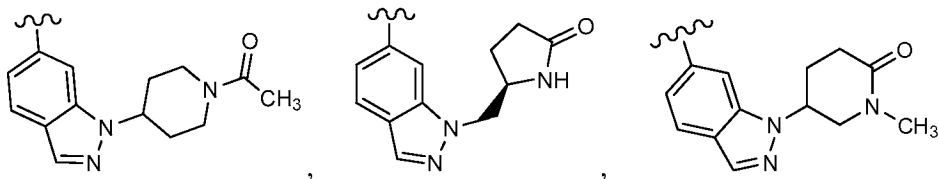
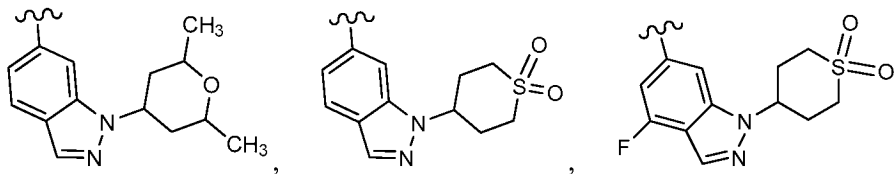




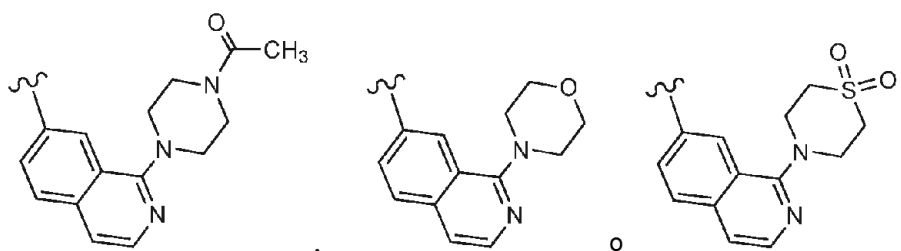
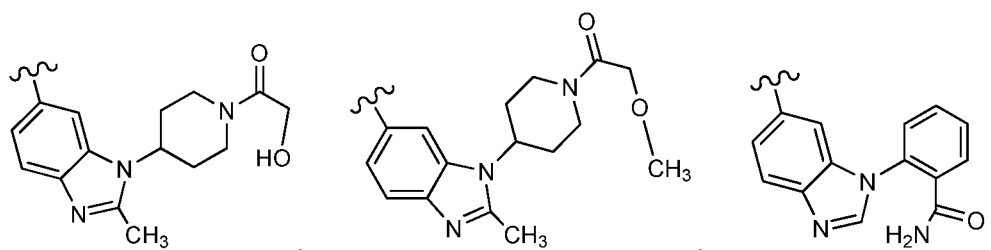
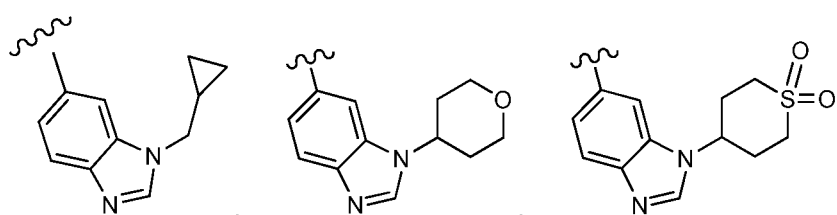
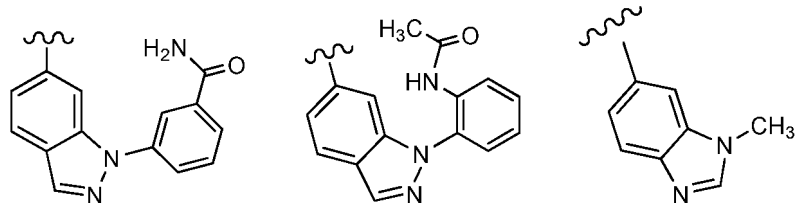
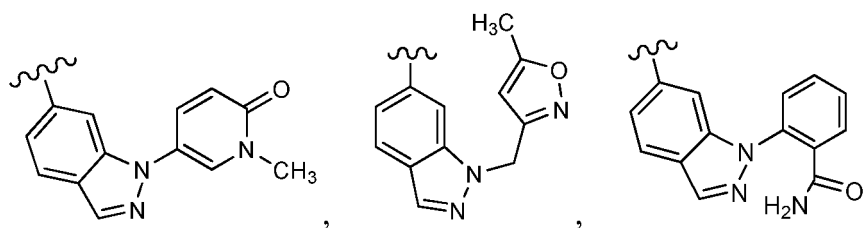
5



10







y Q<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que:

Q<sub>1</sub> es pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub> o tetrahydropiranilo;

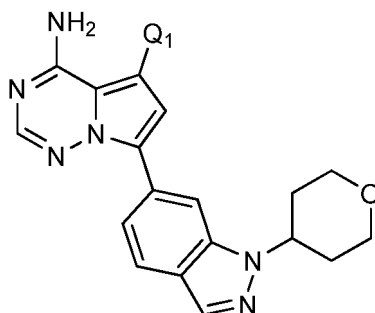
Q<sub>2</sub> es piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo o benzo[d]imidazolilo, cada uno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es H, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>(ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>(difluorociclopropilo), -CH<sub>2</sub>(metil isoxazolilo), -CH<sub>2</sub>(pirrolidinonilo), =O, tetrahydropiranilo, dimetil tetrahydropiranilo, 1,1-dióxido de tiopirano, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolina, metil piridinonilo, fenilo sustituido con -C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; piperazinilo o piperazinonilo, cada uno sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(ciclopropilo) y oxetanilo; o piperidinilo o piperidinonilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH o -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es H, F o -CH<sub>3</sub>; y

R<sub>4</sub> es H.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es Cl, I o -CN; y Q<sub>2</sub> es indazol sustituido con tetrahidropirano. Se incluyen en esta realización los compuestos que tienen la estructura:



5

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que dicho compuesto se selecciona entre 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (1); 5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-7-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina(3); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (4); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (5); 1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina (6); 1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina (7); 1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina (8); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (9); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (10); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona (11); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona (12); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona (13); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il)etanona (14); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il)etanona (15); 7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (16); 7-(1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (17); 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2(1H)-ona (18); 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona (19); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona (20); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona (21); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona (22); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (23); 5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (24); 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (25); 5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (26); 7-(1-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (27); 7-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (28); 7-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (29); 7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (30); 5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (31); 5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (32); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (33); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (34); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (35); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (36); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (37); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (38); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (39); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano (40); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahidro-

55

2H-tiopirano (41); 7-(1-isopropil-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (42); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (43); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina (44); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (45); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (46); 7-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (47); 7-(1-((2,2-difluorociclopropil) metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (48); 1-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol (49); 1-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol (50); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (51); (R)-5-((6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)metil)pirrolidin-2-ona (52); 7-(1-(5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (54); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (55); N-(2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)fenil)acetamida (56); 3-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (57); 1-(4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona (58); 7-(1-morfolinoisoquinolin-7-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (59); 1,1-dióxido de 4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)tiomorfolina (60); 1,1-dióxido de 4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)tiomorfolina (61); 7-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (62); 7-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina (63); 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (64); 1-(4-(4-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona (65); 2-(4-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)benzamida (66); 2-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)piridin-3-il)benzamida (67); 7-(2-(2-(metilsulfonil)fenil)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (68); 7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]-5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (69); 4-(6-(4-amino-5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1<sup>λ6</sup>-tiano-1,1-diona (70); 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (71); 7-(1H-indazol-6-il)-5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina (72); 4-[6-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il]-1<sup>λ6</sup>-tiano-1,1-diona (74); N-(5-(4-amino-7-[1-(1,1-dioxo-1<sup>λ6</sup>-tiano-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)piridin-2-il)acetamida (78); N-(5-(4-amino-7-[1-(1,1-dioxo-1<sup>λ6</sup>-tiano-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)piridin-2-il)acetamida (79); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida (80); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida (81); 7-(5-bromopiridin-3-il)-5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (82); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (83); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (84); (R)-4-acetyl-1-(4-(4-amino-5-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (85); 1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (86); 1-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (87); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (88); 1-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetil-piperazin-2-ona (89); (R)-1-(4-(4-amino-5-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (90); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (91); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (92); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (93); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (94); (R)-4-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (95); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (96); (R)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (97); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (98); (S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (99); (R)-4-(5-(4-amino-5-cloro-6-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (100); (R)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (101); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (102); (S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (103); ((S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (104); (S)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (105); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona

(106); (S)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (107); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (108); (S)-7-(6-(4-acetil-3,3,6-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-5-carbonitrilo (109); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (110); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (111); (S)-4-(4-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (112); (4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (113); 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-isopropilmorfolina-2-carboxamida (114); 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclohexilmorfolina-2-carboxamida (115); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida (116); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida (117); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-fenilpiperidin-3-carboxamida (118); y 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-iso-propilpiperidin-3-carboxamida (119).

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>1</sub> es Cl, I, -CN o -CF<sub>3</sub>; y Q<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que Q<sub>2</sub> es indazol sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>. También se incluyen compuestos en los que Q<sub>2</sub> es indazol sustituido con tetrahidropirano.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que Q<sub>2</sub> es morfolinilo o piperidinilo, cada uno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>; y Q<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se definen en el primer aspecto

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, en la que dicho compuesto se selecciona entre 4-amino-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il] pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo (73); 5-yodo-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il] pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75); 5-cloro-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il] pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (76); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (83); 1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (86); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (88); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (91); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (92); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (93); (R)-4-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (95); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (98); (S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (99); (R)-4-(5-(4-amino-5-cloro-6-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (100); (R)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (101); (S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (103); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (106); (S)-7-(6-(4-acetil-3,3,6-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo (109); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (111); (4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)morfolin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (113); 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-isopropilmorfolina-2-carboxamida (114); 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclohexilmorfolina-2-carboxamida (115); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida (116); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida (117); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-fenilpiperidin-3-carboxamida (118); y 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-iso-propilpiperidin-3-carboxamida (119).

## 50 Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden entenderse más fácilmente por los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la invención que, con fines de claridad, se describen anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, pueden combinarse también para formar sub-combinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

Como se usa en el presente documento, la frase "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto de Fórmula (I) y dos o más compuestos de Fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de

hidrógeno suficientes para completar las valencias.

Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento como referencia.

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>" pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>.

El término "hidroxi-fluoroalquilo" incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>2</sub>OH y -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

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

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo no aromático, monocíclica o policíclica mediante la retirada de un átomo de hidrógeno después un átomo de carbono del anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" representa grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término "fluorocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos flúor.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden proporcionarse como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización puede emplearse para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

Debe entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los Compuestos de Fórmula (I) también

están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo, y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Además, los compuestos de fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente divulgación en solitario o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor de PI3K, o eficaces para tratar o prevenir los estados de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Los compuestos de la presente invención están destinados a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos 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 (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado de otra manera. Por ejemplo, metilo ( $-\text{CH}_3$ ) también incluye grupos metilo deuterados, tales como  $-\text{CD}_3$ .

#### UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluyendo la modulación de PI3K.

En consecuencia, Los compuestos de Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de dolencias asociadas con la modulación de la actividad quinasa, y particularmente la inhibición selectiva de la actividad de PI3K. Dichas dolencias incluyen enfermedades mediadas por linfocitos B, en las que los niveles de citoquina se modulan como consecuencia de la señalización intracelular.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan una o ambas medidas de respuesta y profilaxis, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o de la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

A la vista de su actividad como inhibidores selectivos de PI3K, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de dolencias asociadas a citoquinas que incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; trastornos óseos destructores, tales como enfermedad de resorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales

como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las dolencias o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células  $\beta$  pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PIDC), dermatomiositis, uveítis, enfermedad anti-factor VIII, espondilitis anquilosante, miastenia grave, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a una infección, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia maligna, y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, dolencias asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la dolencia se selecciona entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo al aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la dolencia se selecciona entre lesión de reperfusión posterior a isquemia, incluyendo lesión por reperfusión posterior a isquemia cerebral debida a ictus y lesión de reperfusión posterior a isquemia cardíaca debida a infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido de tratamiento es aquel en el que la afección es mieloma múltiple.

Además, Los inhibidores de PI3K de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). En consecuencia, las dolencias adicionales asociadas a PI3K incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, como el dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por el cáncer, dolor dental y dolor de artritis. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar infecciones víricas veterinarias, como infecciones de lentivirus, incluyendo, aunque no de forma limitativa el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones retrovíricas, incluido el virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina y virus de inmunodeficiencia canina.

Cuando se usan en el presente documento expresiones como "dolencia asociada a JAK3" o "enfermedad o trastorno asociado a PI3K", cada una de ellas pretende abarcar todas las dolencias anteriormente identificadas como si se repitieran por completo, así como cualquier otra dolencia que se vea afectada por la actividad quinasa de PI3K.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir PI3K.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratar tales dolencias asociadas a la quinasa PI3K, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I). Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar dichas dolencias. Los métodos pueden emplearse para tratar dolencias asociadas a la quinasa PI3K, tales como el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias que incluyen, aunque no de forma limitativa, SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo al trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades de las aglutininas frías y calientes, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (p. ej., síndrome de Guillain-Barré), pénfigo vulgar y asma.

Los métodos para tratar dolencias asociadas a la quinasa PI3K pueden comprender administrar al menos un compuesto de Fórmula (II) solo o en combinación con cada uno de otros y/u otros agentes terapéuticos útiles para

tratar dichas dolencias. Se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de Fórmula (I) y otros agentes terapéuticos adecuados para tratar dichas dolencias. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es efectiva para tratar dolencias asociadas a la quinasa PI3K. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. Sinergia, como se ha descrito, por ejemplo, por Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22: 27-55 (1984), se produce cuando el efecto (en este caso, la inhibición de PI3K) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. Por lo general, Un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto anti-PI3K, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Ilustrativos de dichos agentes terapéuticos distintos se incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (FAISC), Imidazo [1,2-a] quinoxalinas 4-sustituidas como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4.200.750; interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o contra el receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia. En los métodos descritos en el presente documento, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, a la vez o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar dolencias asociadas con la quinasa PI3K, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  y dolencias mediadas por TNF- $\alpha$ , como se ha descrito anteriormente.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones inventivas pueden contener agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica.

Otra realización proporciona los compuestos de Fórmula (I) para uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente divulgación también describe el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. El uso para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de la profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria.

La presente divulgación también describe el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. El uso para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de la profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria.

En consecuencia, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están comprendidos en la competencia de las personas normalmente expertas en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del principio activo que se va a formular; el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el principio; la ruta de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica a la que va dirigida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos incluyen diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (1985), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la dolencia a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de fármaco que se va a administrar.

5 También se incluye dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en este documento como materiales "vehículo") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier ruta adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el  
10 tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal o parenteral incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla vehículo  
15 puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma farmacéutica oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una  
20 cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad concreta del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero  
25 puede variar ampliamente dependiendo de la dolencia del paciente y otros factores, pero, puede determinarse usando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por  
30 vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales ilustrativas, incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica de acuerdo  
35 con la divulgación puede contener al menos un agente seleccionado de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un  
40 excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico, y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar  
45 sin recubrimiento o recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la disgregación y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua ilustrativos, incluyen, aunque no de forma limitativa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales de retraso temporal ilustrativos, incluyen, aunque no de forma limitativa, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.  
50

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I)  
55 con al menos un vehículo soluble en agua, tales como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, premezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al  
60 menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes ilustrativos adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido alginico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido  
65 de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por

ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tales como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente aromatizante; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura; y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión oleosa aceptable, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente aromatizante puede añadirse a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarse por, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, fosfoglicéridos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente divulgación incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

el compuesto de Fórmula I puede, por ejemplo, también administrarse por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tal como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), cosolvente de solubilización (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede prepararse, por ejemplo, 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butano diol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tal como, por ejemplo, ácido oleico.

Los soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como el tensioactivo CREMOPHOR® (BASF), u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropilciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

En general, para enfermedades relacionadas con la piel se prefiere la administración tópica y para dolencias cancerosas o precancerosas se prefiere el tratamiento sistemático, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; tópicamente, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como mediante pulverización por inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal, tal como en forma de supositorios; o por vía liposómica. Se pueden administrar formulaciones farmacéuticas que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ilustrativas para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ilustrativas para administración nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ilustrativas para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una dolencia de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de la presente invención dependen de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, sexo, la dolencia médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Así, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar.

Una persona normalmente experta en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y se incluyen de cantidades de dosificación ilustrativas para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto concreto puede modificarse y dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la dolencia concreta. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos, tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Así, cuando en el presente documento se utiliza el término "paciente", este término pretende incluir a todos los sujetos, con máxima preferencia especies de mamíferos, que están afectados por la mediación de los niveles de enzima PI3K.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes adecuados para la ruta de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre cualquier soporte, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptables. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) como se especifica en la sección "Ejemplos" siguiente, han sido probados en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

En una realización, Los compuestos de Fórmula (I) inhiben las enzimas PI3K con valores de  $CI_{50}$  de 70 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 70 nM, como se midió por los ensayos de PI3K con formato ADP-Glo. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben las enzimas PI3K con valores de  $CI_{50}$  de 20 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 20 nM. Otros compuestos preferidos inhiben las enzimas PI3K con valores de  $CI_{50}$  de 10,0 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 10,0 nM.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) han mejorado la potencia en el ensayo de expresión de CD69 estimulado con BCR en sangre completa con valores de  $CI_{50}$  de 5 mM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 5 mM. Más preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) tienen potencia en el ensayo de expresión de expresión de CD69 estimulada por BCR en sangre completa con valores de  $CI_{50}$  de 1 mM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 1 mM; y con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.

#### MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de química orgánica. A continuación se describen esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados. Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de preparaciones y ejemplos y compuestos intermedios expuestas más adelante en el presente documento. Los compuestos de ejemplo se preparan de forma típica como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homocirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homocirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

65 Abreviaturas

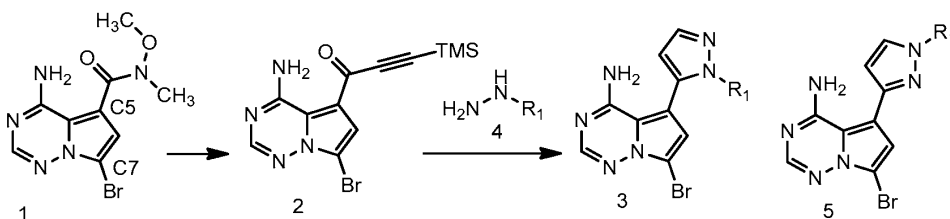
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
anhid.	anhidro
Bn	bencilo
Bu	butilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
°C	grados centígrados
Cbz	carbobenciloxi
Conc.	concentrado
d	día(s)
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DTT	ditiotreitól
EGTA	ácido etilenglicol tetraacético
Et <sub>3</sub> N	trietyl amina
%ee	porcentaje de exceso enantiomérico
(+/-) o (±)	racémico
eq. o Eq. o equiv.	equivalente o equivalentes
EtOAc	acetato de etilo
Et	etilo
Ej.	ejemplo
H	hidrógeno
Hex	hexanos
h	hora u horas
<i>i</i>	<i>iso</i>
IPA	isopropanol
Hz	hertzios
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
HPLC FI	Cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
CL	cromatografía líquida
CLEM o CL/EM	cromatografía líquida con espectrometría de masas
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MHz	megahertzios
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto o minutos
M+	(M+H) <sup>+</sup>
M <sup>+1</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
EM	espectrometría de masas
<i>m/z</i>	relación masa-carga
N	Normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
Ph	fenilo
Pr	propilo
ppm	partes por millón
PSI o psi	libras por pulgada cuadrada
cuant.	cuantitativo
Tiempo ret o Tr	tiempo de retención
sat. o satd.	saturado

s	segundo(s)
SFC	fluido súper crítico
MP o mp	Material de partida
<i>t</i>	<i>terc</i>
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsilano
TMS-I o TMSI	yodotrimetilsilano
t	triplete
m	multiplete
s	singlete
d	doblete
s.a.	singlete ancho
dd	doblete de dobletes
tt	triplete de tripletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
c	cuadruplete
quin.	quintuplete
UV	ultravioleta
P/V o p/v	peso a volumen

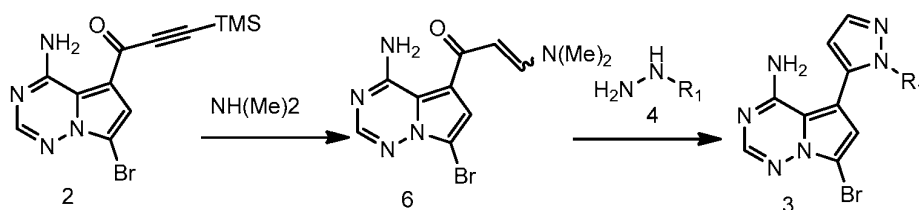
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante los procesos descritos en el presente documento en los siguientes esquemas de reacción. Los ejemplos de reactivos y procedimientos adecuados para realizar estas reacciones aparecen más adelante en el presente documento y en los ejemplos funcionales incluidos en el presente documento. La protección y la desprotección en los esquemas del presente documento puede realizarse mediante procedimientos conocidos generalmente en la materia (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley (1999)).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse utilizando los métodos mostrados en el Esquema 1. Los compuestos 1 (para preparación véase documento WO 2011/123493, Ejemplo IF) pueden convertirse en el compuesto de acetileno 2 correspondiente haciendo reaccionar con etinilsilano y una base, tal como *n*-butillitio. Los 1,5-pirazoles 3 pueden prepararse como el isómero principal haciendo reaccionar los compuestos 2 con las hidrazinas 4 con calentamiento. Los 1,3-pirazoles regioisoméricos 5 pueden obtenerse como un producto secundario. Como alternativa en el Esquema 2, el compuesto 1 se trata con dimetilamina para dar el intermedio 6, que forma limpiamente los pirazoles 3 cuando reacciona con las hidrazinas 4.

Esquema 1



Esquema 2

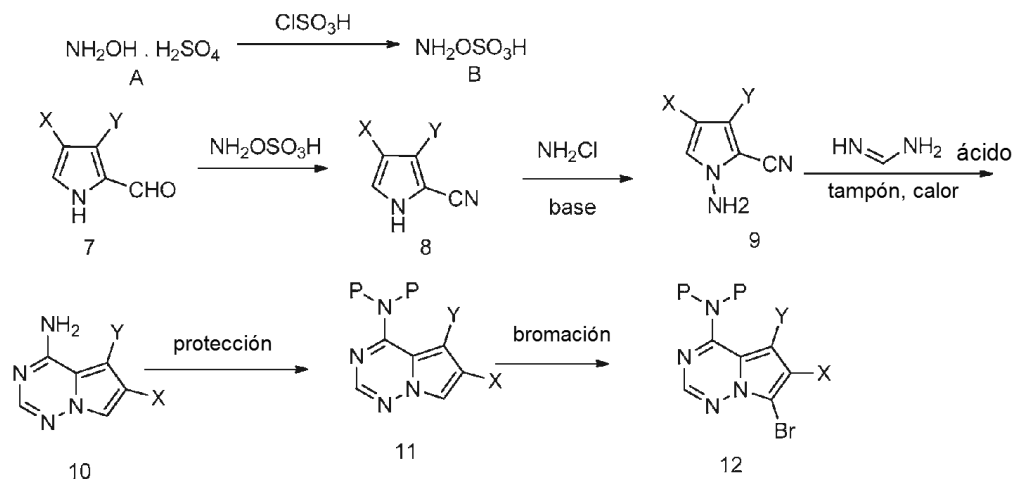


En el Esquema 3 se muestra una síntesis del intermedio 12 para la preparación de compuestos de Fórmula (I). Los compuestos 7 pueden transformarse en los nitrilos 8 usando ácido aminooxisulfónico (B). Los aminopirroles 9 pueden prepararse a partir de 8 usando cloramina, después transformarse en las pirrolotriazinas 10 con formimidamida. El

grupo amino en 10 puede protegerse, de modo que P sea el grupo Boc, para dar los compuestos 11. La bromación, con NBS por ejemplo, puede dar los bromos 12. En el Esquema 3, X e Y pueden ser ambos hidrógeno, flúor o uno de X e Y es independientemente flúor.

5

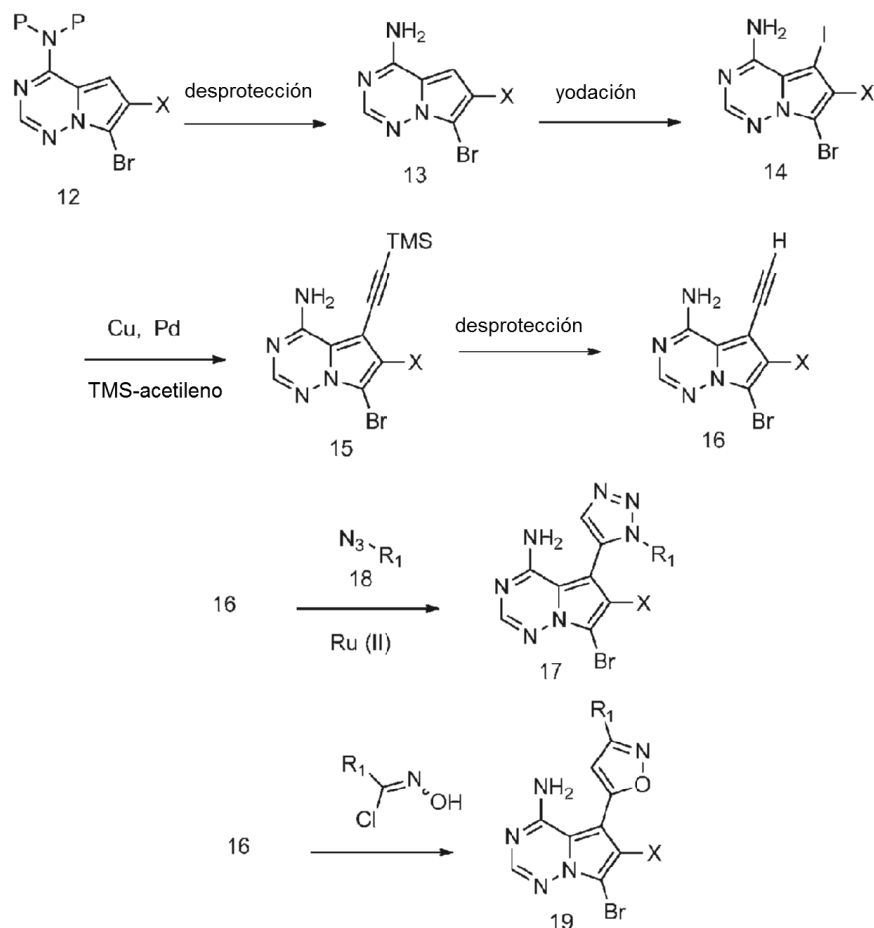
Esquema 3



En el Esquema 4 se muestra una síntesis de triazinas a partir del intermedio 12. La desprotección de 12 (ácido si P es Boc), seguido de yodación (NIS) da los compuestos 14. La reacción de TMS-acetileno con 14 en presencia de metales, tales como cobre y paladio, seguido de desprotección, da los compuestos 16. Las triazinas 17 se preparan a partir de 16 haciendo reaccionar las azidas 18 usando catalizadores metálicos (rutenio (II)). Los acetilenos 16 también pueden dar los isoxazoles 19 a partir de hidroxilaminas.

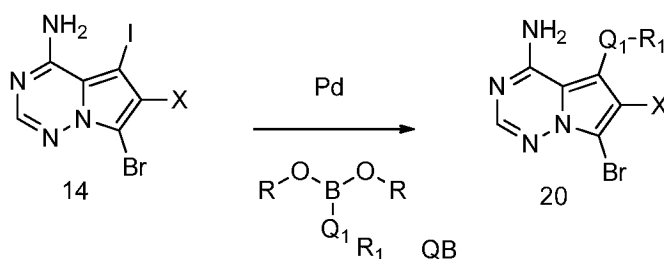
15

Esquema 4



Los intermedios 14 pueden utilizarse para reaccionar con ésteres o ácidos borónicos de heteroarilos óptimamente sustituidos como se muestra en el Esquema 5. En condiciones de acoplamiento asistidas por metal, tales como reacciones de Suzuki asistidas por paladio, los intermedios de bromo 20 se forman a partir de 14 usando ésteres o ácidos borónicos QB, haciendo reaccionar selectivamente en el yodo de C5. Los reactivos QB están disponibles en el mercado o se preparan por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., Tetrahedron, 57:9813 (2001), y referencias citadas en ese documento).

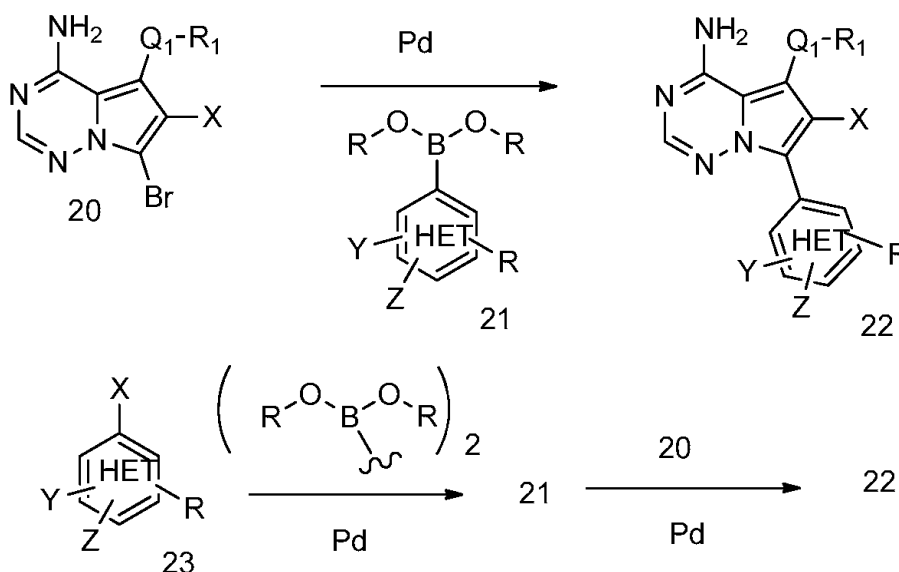
Esquema 5



Los análogos con un bromo en C-7 (tal como 3, 5, 17 y 19), representados por los compuestos 20, pueden transformarse adicionalmente en compuestos de Fórmula I según el Esquema 6. Esta conversión puede conseguirse utilizando una base adecuada, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o fosfato tripotásico, y un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) o cloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (II), en un disolvente adecuado, tal como dioxano o tetrahidrofurano, opcionalmente con un codisolvente adecuado, tal como agua. Tales reacciones de acoplamiento se conocen comúnmente como reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, y son bien conocidas en la literatura química (véase, por ejemplo, Heravi, M.M. et al., Tetrahedron, 68:9145 (2012), y referencias citadas en ese documento).

La reacción de los compuestos 20 con ésteres o ácidos heteroaril borónicos 21 dará los análogos unidos a heteroarilo de C7, 22, de Fórmula 1. Los reactivos 21 están disponibles en el mercado o se preparan utilizando métodos bien conocidos en la literatura química (véase, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., Tetrahedron, 57:9813 (2001), y referencias citadas en ese documento). Un método llamado Procedimiento General 1 implica tomar un análogo de halo adecuado (óptimamente bromo) 23 y formar el intermedio de éster borónico 21 utilizando un catalizador de paladio, seguido de un segundo acoplamiento asistido por paladio en el mismo recipiente de reacción con 20 para dar los compuestos 22. Esta reacción también puede hacerse por etapas aislando 21.

Esquema 6

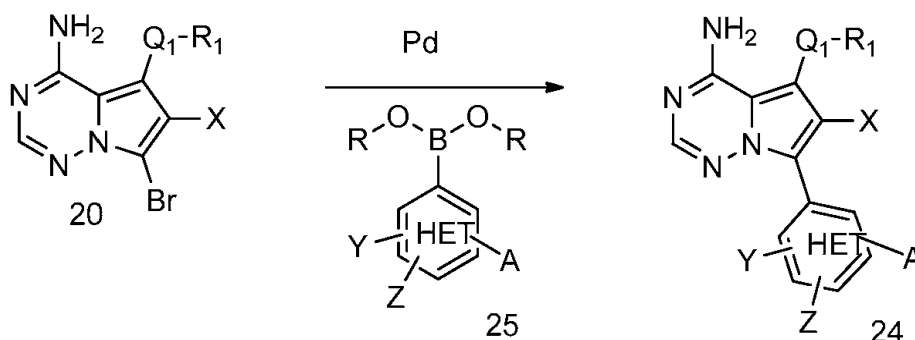


Como alternativa, el acoplamiento de los compuestos 20 proporcionará los compuestos 24 que pueden transformarse adicionalmente en nuevos compuestos de Fórmula I (Esquema 7). El acoplamiento convencional con los compuestos 25 con un grupo A, que puede modificarse adicionalmente, da 24. El grupo A pueden ser halógenos, tal como bromo, que puede utilizarse en acoplamientos de Suzuki con ésteres o ácidos borónicos o en acoplamientos de Buchwald



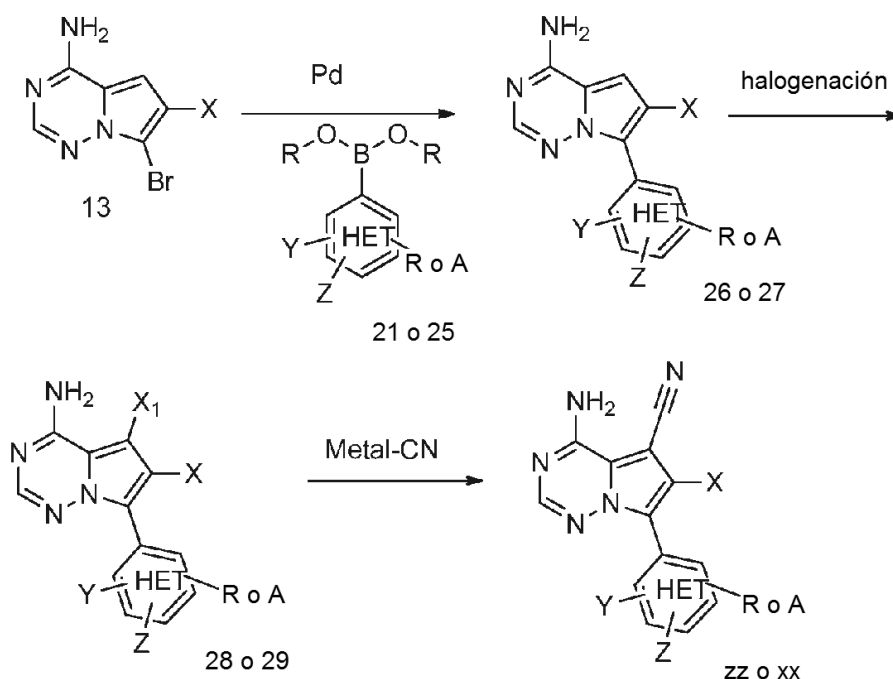
con aminas. El grupo A también puede ser un ácido carboxílico para su uso en reacciones de acoplamiento de amida convencionales. También pueden utilizarse ésteres borónicos como Grupo A, permitiendo acoplamientos de Suzuki con intermedios de halógeno deseados. También pueden ser aminas bencílicas el grupo A, permitiendo una funcionalización convencional de aminas (aminaciones reductoras, acoplamientos de Buchwald, así como formaciones de amida, urea o carbamato).

Esquema 7



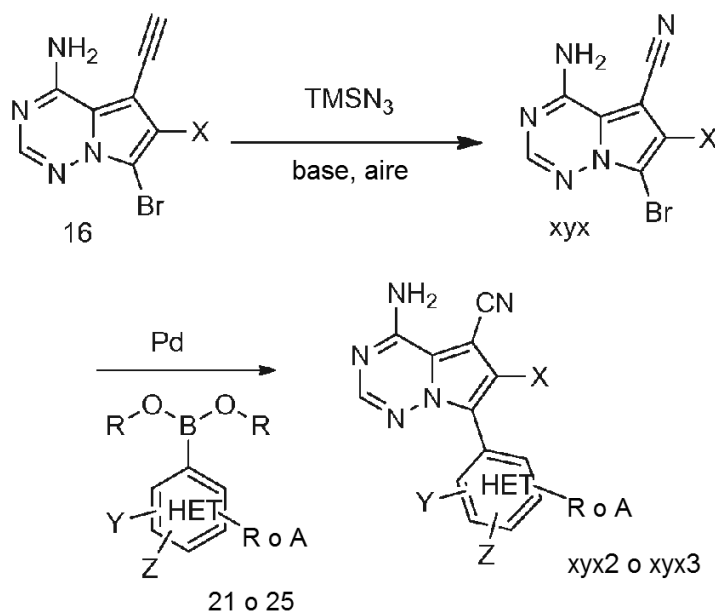
Los bromos 13 pueden acoplarse con ésteres o ácidos heteroaril borónicos 21 o 25 para dar los compuestos 26 o 27 como se muestra en el Esquema 8. La halogenación en procedimientos convencionales daría los compuestos finales 28 o 29 de Fórmula I, donde X1 es cloro, bromo o yodo. Los compuestos 28 o 29, óptimamente con X1 como yodo, pueden transformarse adicionalmente en nitrilos con un nucleófilo de cianuro, tal como cianuro de cobre, para dar xx y zz.

Esquema 8



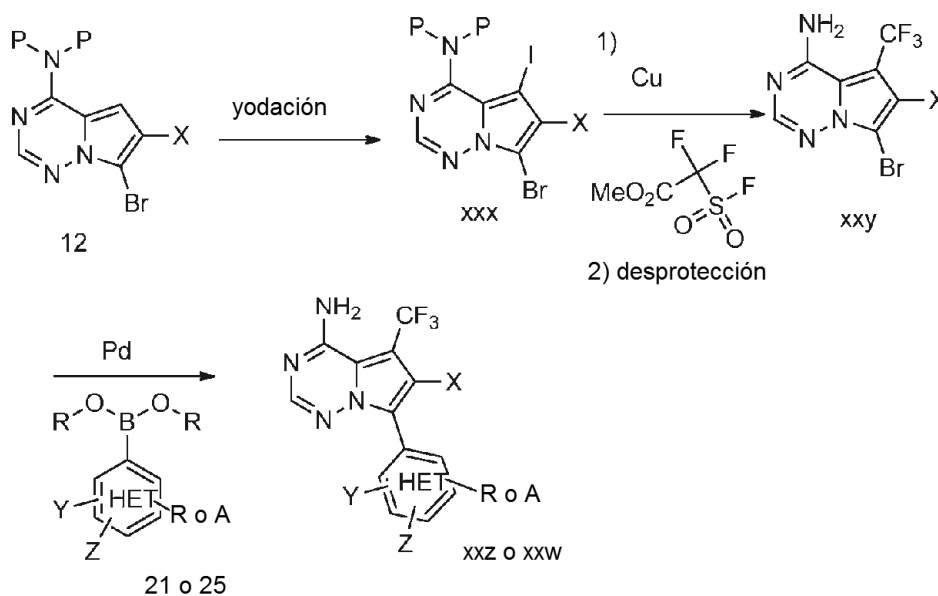
Como alternativa, el intermedio 16 puede tratarse con TMS-azida y base (carbonato de cesio) al aire para dar directamente el intermedio de bromo nitrilo yx, como se muestra en el Esquema 9. Los intermedios yx pueden transformarse como se describe y se muestra en los Esquemas 10 y 11 para dar los compuestos yx2 o yx3.

Esquema 9



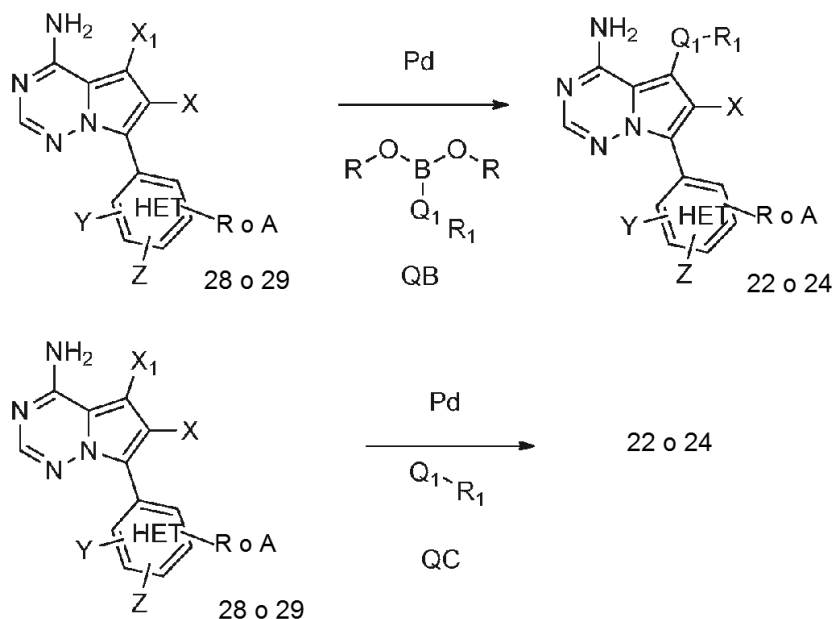
- 5 Los compuestos de Fórmula I donde Q1 es un grupo trifluorometilo pueden prepararse como se muestra en el Esquema 10. La amina protegida (óptimamente para-metoxibencilo) 12 puede yodarse en condiciones convencionales (NIS) para dar xxx. El tratamiento de xxx con Cu(I) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo con calentamiento da el intermedio xxy después de desprotección. Los intermedios xxy pueden transformarse como se describe y se muestra en lo Esquemas X y X1 para dar los compuestos xxz o xxw. Como alternativa, los compuestos 28 o 29 pueden protegerse, seguido de reacción con yoduro de cobre y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo para dar, después de desprotección, xxz o xxw.
- 10

Esquema 10



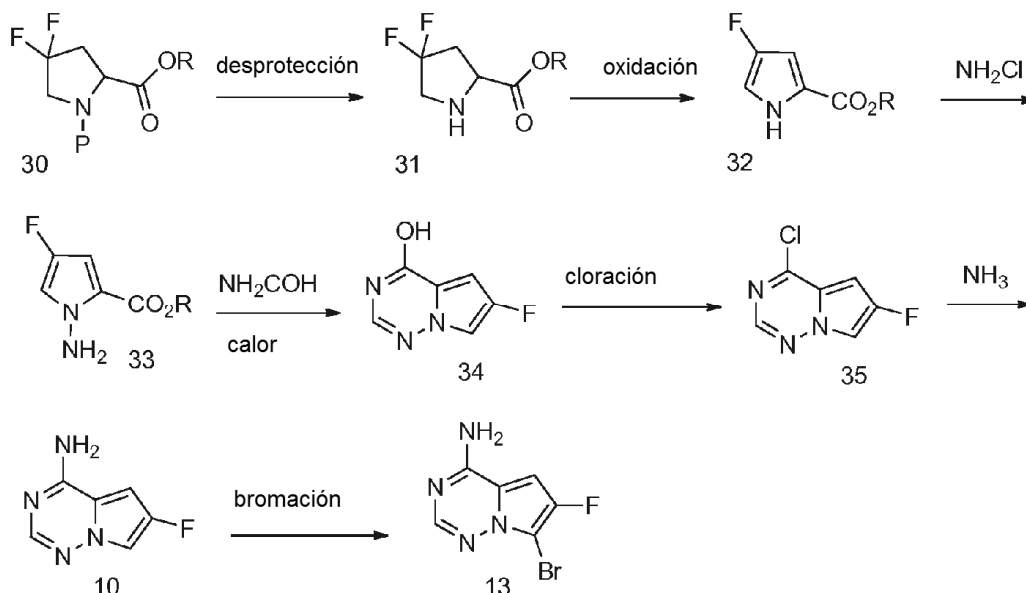
- 15 Como alternativa, los compuestos 28 o 29, óptimamente X1 es yodo o bromo, pueden hacerse reaccionar con ésteres o ácidos borónicos de heteroarilos óptimamente sustituidos QB para dar los compuestos 22 o 24, como se muestra en el Esquema 11. Algunos heteroarilos QC pueden acoplarse directamente con paladio a los compuestos 28 o 29 sin requerir intermedios de éster o ácido borónico para dar 22 o 24.
- 20

Esquema 11



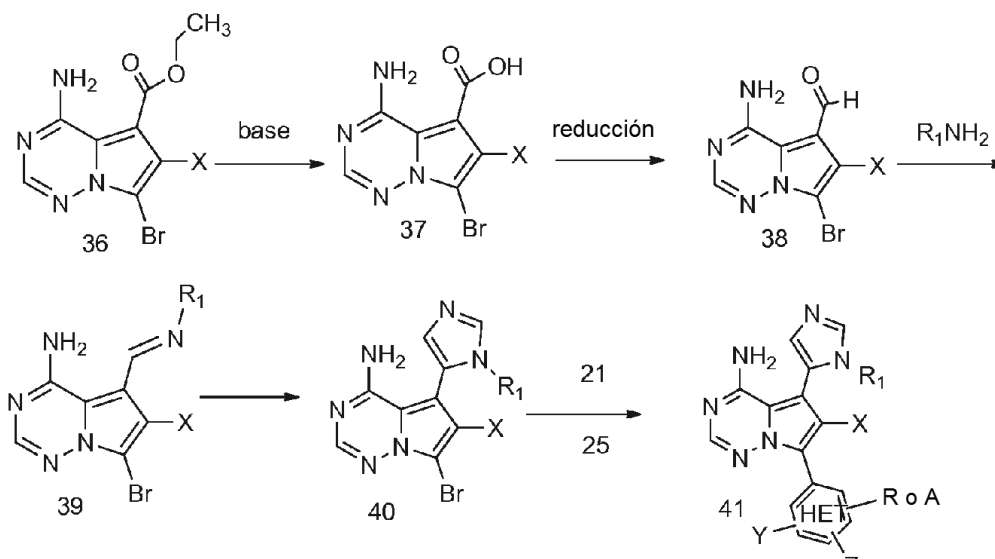
- 5 Como alternativa, el intermedio 12 donde X es flúor puede prepararse como se muestra en el Esquema 12. Los compuestos 30 pueden desprotegerse y oxidarse ( $MnO_2$ ) para dar el pirrol 32. Los aminopirroles 33 pueden prepararse a partir de 32 usando cloramina, después transformarse en las pirrolotriazinas 34 con formamida. El compuesto 34 puede clorarse ( $POCl_3$ ), seguido de tratamiento con amoníaco para dar el intermedio 10 ( $X=F$ ). La bromación como en el Esquema 3 puede dar directamente el compuesto 13. Como alternativa, la amina puede protegerse antes de la bromación.
- 10

Esquema 12



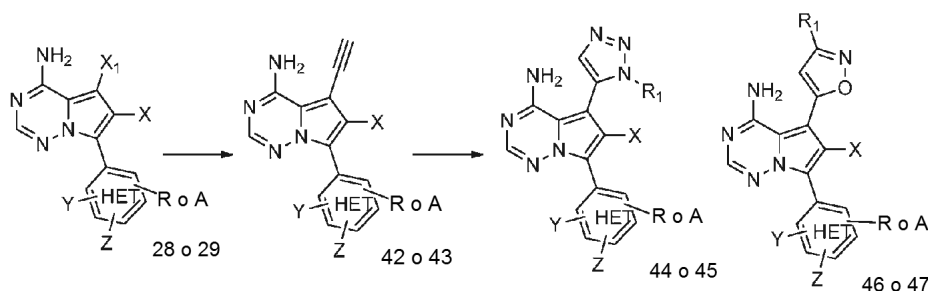
- 15 El Esquema 13 describe un procedimiento general para sintetizar intermedios clave que conducen a los imidazoles de la Figura I. El compuesto 36 (para preparación véase documento WO 2011/123493, Ejemplo 1) puede tratarse con una base para dar los ácidos 37, seguido de reducción en los aldehídos 38. La formación de enamina con aminas óptimamente sustituidas, seguido de reacción da los imidazoles 40. Los intermedios 40 pueden transformarse adicionalmente como en los Esquemas X o XI usando los compuestos 21 o 25.
- 20

Esquema 13



5 Como alternativa, las triazinas 44 o 45 y los isooxazoles 46 o 47 pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14 a partir de los intermedios 28 o 29 por métodos similares a los descritos para el Esquema 4.

Esquema 14

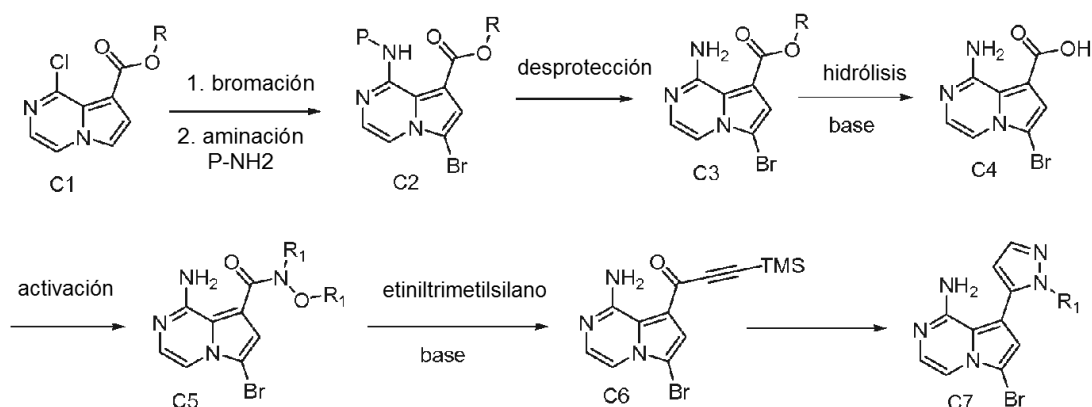


10

Se preparan análogos con X = CH en la Fórmula I como en el Esquema 15. El éster conocido C1 se broma, después se hace reaccionar con una amina protegida (dimetoxi bencil amina) para dar C2. La desprotección para dar la anilina, seguido de hidrólisis del éster en C3 da el ácido C4. La activación, mostrada como una amida de Weinreb C5, seguido de tratamiento con etinilsilano y base (como se describe en el Esquema 1) da el intermedio de acetileno C6. El intermedio C6 puede transformarse adicionalmente como se describe para el Intermedio 2 en los Esquemas 1 y 2, dando los 1,5-pirazoles C7. Los pirazoles C7 pueden transformarse adicionalmente en los compuestos finales como se ha descrito anteriormente en los Esquemas.

20

Esquema 15



## Condiciones de HPLC preparativa:

5 Método A: Columna: Luna 5  $\mu$  C18 30 x 100 mm; Caudal = 40 ml/min; Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA, % de B inicial = 30, % de B final = 100, tiempo de gradiente lineal = 10 min; Productos detectados a una longitud de onda de 220 nm.

10 Método B: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Caudal: 20 ml/min. Productos detectados por espectrometría de masas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

15 Método C: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; 5-100 % de B durante 25 minutos, después parada de 5 minutos a 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Productos detectados por espectrometría de masas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

20 Método D: Columna: SunFire 5  $\mu$  C18 19 x 150 mm; Fase móvil A: 90 % de H<sub>2</sub>O - 10 % de ACN - 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 10 % de H<sub>2</sub>O - 90 % de ACN - 0,1 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 min después parada de 4 minutos a 100 % de B. Las cantidades de las Fases móviles A y B se ajustaron adecuadamente para aislar cada compuesto del título. Caudal: 20 ml/min. Productos detectados por UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a presión reducida y después se repartieron entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso 1,5 M y DCM o acetato de etilo para retirar el TFA residual. La porción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los disolventes se retiraron al vacío, proporcionando el compuesto del título.

## Condiciones de CLEM analítica:

30 Método A: Columna: PHENOMENEX® Luna 5  $\mu$  C18 30 x 4,6 mm; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 2 min, después parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 4 ml/min; Disolvente A: 10 % de MeOH - 90 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 90 % de MeOH - 10 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo o negativo.

35 Método B: Columna: BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 2 min, después parada de 0,5 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Disolvente A: 100 % de agua con 0,05 % de TFA; Disolvente B: 100 % de acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

40 Método C: Columna: XBridge (150 x 4,6 mm), 3,5  $\mu$ m SC/840; Caudal: 1 ml/min; Disolvente A: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, pH = 9,5 ajustado usando amoníaco dil.; Disolvente B: MeOH; Productos detectados por ionización positiva o negativa.

45 Método D: Columna - Ascendis Waters SunFire C18 2,1 x 50 mm 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 10 % de MeOH - 90 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90 % de MeOH - 10 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Tiempo de gradiente = 4 min; Caudal: 1 ml/min; Temp. del horno = 40 °C; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

50 Método E: Columna: SunFire C18, (150 x 4,6 mm), 3,5  $\mu$ m, SC/862; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 12 min, después parada de 3 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Tampón: TFA al 0,5 %, en agua con el pH ajustado a 2,5 usando amoníaco diluido; Disolvente A: Tampón: acetonitrilo (95:5); Disolvente B: acetonitrilo; Productos detectados a 220 nm.

55 Método F: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 3 min, con parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,1 ml/min; Disolvente A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Productos detectados a 220 nm, modo de ionización positivo.

60 Método G: Columna: XBridge Fenil (4,6 x 150 mm); Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 12 min, después parada de 3 min a 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Disolvente A: 5 % de acetonitrilo - 95 % de H<sub>2</sub>O - 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo - 5 % de H<sub>2</sub>O - 0,05 % de TFA; Productos detectados a 220 nm.

65 Método H: Columna: Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 3 min, después parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Disolvente A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura = 50 °C; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

Método I: Columna: Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 3 min, después parada de 0,75 min a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min; Disolvente A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura = 50 °C; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

5 Método J: Columna: PHENOMENEX®, 2,5  $\mu$ m, 2,0 x 30 mm; Fase móvil: 10-90 % de CH<sub>3</sub>OH ac./0,1 % de TFA; Gradiente = 4,0 min lineal con parada de 1,0 min; Caudal: 1 ml/min detectado a una longitud de onda de detección de 220 nm o 254 nm.

10 Método K: Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 4,0 min; Caudal: 4 ml/min; Disolvente A: 5:95 de acetonitrilo:H<sub>2</sub>O con 0,05 % de TFA; Disolvente B: 5:95 de H<sub>2</sub>O: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

15 Método L (Shimadzu HPLC): Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,0 x 50 mm, 1,7  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 1,5 min; Caudal: 1 ml/min; Disolvente A: 90:10 de Agua: acetonitrilo con 0,1 % de TFA; Disolvente B: 90:10 de acetonitrilo: Agua con 0,1 % de TFA; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 con modo de ionización positivo.

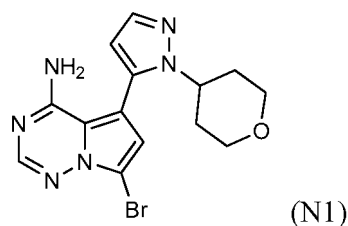
20 Método M: (Waters HPLC); Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7  $\mu$ m; Gradiente lineal de 2-98 % de Disolvente B durante 1,0 min, parada a 98 % de B durante 0,5 min; Caudal: 0,8 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con 0,05 % de TFA; Disolvente B: Acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

25 Método N: Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m; Gradiente lineal de 0-100 % de Disolvente B durante 4,0 min; Caudal: 4 ml/min; Disolvente A: 5:95 de ACN:H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Disolvente B: 5:95 de H<sub>2</sub>O:ACN con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Los productos se detectaron a una longitud de onda de 220 nm con modo de ionización positivo.

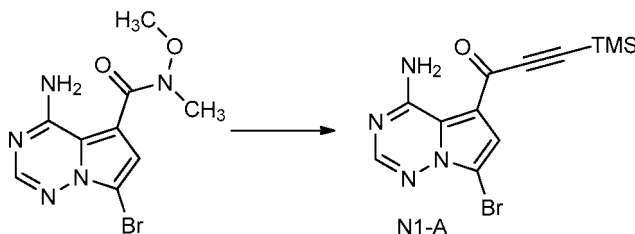
30 Método P: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

Intermedio N1

35 7-Bromo-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



40 Intermedio N1-A: 1-(4-Amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona



A una solución de etiniltrimetilsilano (0,83 ml, 5,9 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butillitio (2,27 ml, 5,68 mmol). Después de agitar durante 5 min a -78 °C, se añadió 4-amino-7-bromo-N-metoxi-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida (0,59 g, 1,96 mmol, para preparación véase documento WO 2011/123493) en forma de una solución en THF (3 ml). Después de 30 min, se añadió AcOH (0,3 ml) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el Intermedio N1-A (0,66 g) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional.

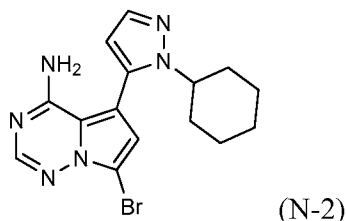
50

## Intermedio N1:

El Intermedio N1-A (3,2 g, 9,49 mmol) se suspendió en etanol (123 ml) y se añadió (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina, sal de HCl (2,90 g, 18,98 mmol). La suspensión se agitó vigorosamente durante 2 min y se añadió trietilamina (6,61 ml, 47,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). La mezcla se concentró a 50 ml y el sólido formado se filtró, se secó al vacío, proporcionando 7-bromo-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (N1) (3,24 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 11,2, 3,5 Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,06 (cd, J = 12,2, 4,7 Hz, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H). CL/EM: Tr = 0,69 min; [M+1]<sup>+</sup> = 363, 365 (Método M).

## Intermedio N-2

7-Bromo-5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se suspendió 1-(4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,95 g, 6,7 mmol) en etanol (24 ml) y se añadió ciclohexilhidrazina, HCl (1,01 g, 18,98 mmol), seguido de trietilamina (1,5 ml, 10,7 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (50 ml)

y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de metanol en DCM para obtener el producto deseado (0,86 g) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* 361, 363.

Los siguientes intermedios se prepararon usando el procedimiento descrito para la síntesis de los Intermedios N1 y N2 usando un reactivo de hidrazina adecuado.

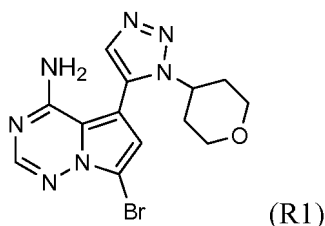
Tabla 1

Intermedio	R	Nombre	Método de CL/EM [M+1]
N3		7-bromo-5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)pirrolo [1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	361,0, 363,0 (Método M)
N4		17-bromo-5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	319,0, 321,0 (Método M)
N5		7-bromo-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	361,0, 363,0 (Método M)

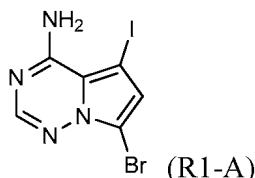
30

## Intermedio R1

7-Bromo-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Intermedio R1-A: 7-Bromo-5-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

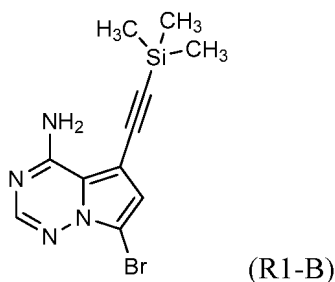


5

A una solución de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (4 g, 18,78 mmol) en DMF anhidra (200 ml) se añadió NIS (4,65 g, 20,65 mmol) y la mezcla se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 10 h. El precipitado formado se filtró y se lavó con DCM (3 x) y se secó para proporcionar un sólido de color blanco, 7-bromo-5-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (5 g, rendimiento del 79 %). CL-EM  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 339,95. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

10

Intermedio R1-B: 7-Bromo-5-((trimetilsilil)etnil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



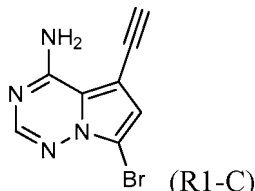
15

Se suspendió 7-bromo-5-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (2,4 g, 7,08 mmol) en DMF anhidra (40 ml) y después se añadieron trietilamina (3 ml, 21,24 mmol), yoduro de cobre (I) (0,3 g, 1,56 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,5 g, 0,71 mmol). Se burbujeó gas de nitrógeno a través de la mezcla durante 3 min y se añadió etiniltrimetilsilano (1 ml, 7,1 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y el precipitado que se formó se filtró. El sólido se disolvió en éter (150 ml), se lavó con agua (100 ml) seguido de salmuera (100 ml). Después, el sólido en bruto se suspendió en MeOH (50 ml), se agitó durante una hora y después se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-bromo-5-((trimetilsilil)etnil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (rendimiento del 90 %). CL-EM  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 309,10. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,50 (s, 9H), 7,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

20

25

Intermedio R1-C: 7-Bromo-5-etnilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



30

A una suspensión de 7-bromo-5-((trimetilsilil)etnil)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina (7,3 g, 23,61 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,31 g, 118 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó con agua y DCM. El sólido de color amarillo claro se secó al vacío. El filtrado combinado se concentró y el sólido se lavó con DCM para proporcionar más cantidad de un sólido de color amarillo, que se combinó con el sólido previo para proporcionar 7-bromo-5-etnilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (5,3 g, rendimiento del 95 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 237,05. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,48 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H).

35

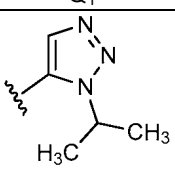
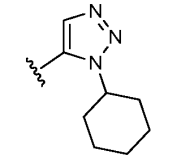
Intermedio R1:



A una solución de 7-bromo-5-etinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (200 mg, 0,844 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió 4-azidotetrahidro-2H-pirano (215 mg, 1,7 mmol) y después tetrámero de cloro(pentametilciclopentadienil)rutenio (II) (27 mg, 0,025 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 1 min y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 50 min en un instrumento para microondas. La mezcla se enfrió, se diluyó con hexano (8 ml) y el precipitado formado se filtró, se lavó con hexano y MeOH y se secó al vacío para proporcionar 7-bromo-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (250 mg, rendimiento del 81 %). CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 364,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,95 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

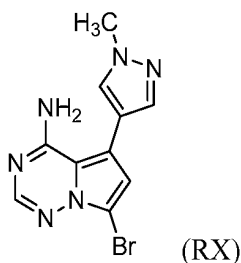
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento de síntesis general para el Intermedio R1 usando las azidas adecuadas en la última etapa.

Tabla 2

Br		
Intermedio	Q <sub>1</sub>	Nombre
R2		7-bromo-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina
R3		7-bromo-5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Intermedio RX

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



Una mezcla de 7-bromo-5-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (462 mg, 1,2 mmol) (Intermedio RI-A), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (250 mg, 1,200 mmol), carbonato sódico (2,400 ml, 4,80 mmol), agua (0,5 ml) y DMF (1,5 ml) se puso en un vial de reacción a presión para microondas tapado. La mezcla se roció con nitrógeno mediante agujas hipodérmicas durante 5 min y después se calentó a 90 °C durante 5 min. Se añadió una solución de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (196 mg, 0,240 mmol) en DMF (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 10 min. La cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice Isco de 24 g, eluyendo con EtOAc/hexanos dio 7-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (205 mg, 0,699 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Espectro de masas *m/z* 293 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Los Intermedios en las Tablas JATR1 y JATR2 se prepararon mediante la química ilustrada RX a partir del Intermedio RI-A y ésteres borónicos o ácido borónicos disponibles. Como alternativa, los ésteres borónicos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica.

Tabla 3

Intermedio	R	Nombre	CLEM M+H
RXC	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-bromo-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	321 y 323

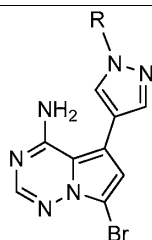
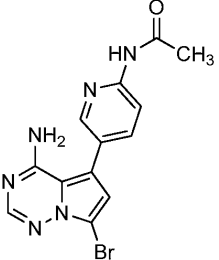
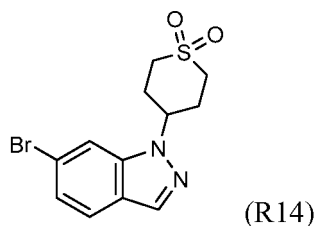


Tabla 4

Intermedio	Estructura	Nombre	CLEM M+H
RXK		N-(5-(4-amino-7-bromopirrolo [1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)piridin-2-il)acetamida	347 y 349

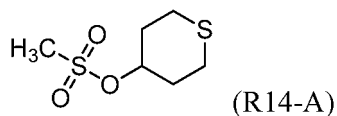
## 5 Intermedio R14

1,1-Dióxido de 4-(6-bromo-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano



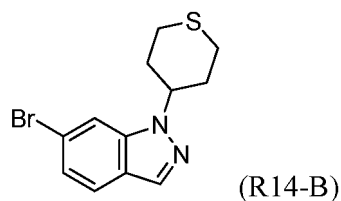
10

Intermedio R14-A: Metanosulfonato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo



- 15 Una mezcla de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol (1,65 g, 13,96 mmol), cloruro de metanosulfonilo (2,176 ml, 27,9 mmol), Et<sub>3</sub>N (5,84 ml, 41,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir un aceite incoloro, metanosulfonato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (2,15 g, rendimiento del 78 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,13 (s, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,81 (m, 1H).
- 20

Intermedio R14-B: 6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-indazol



25

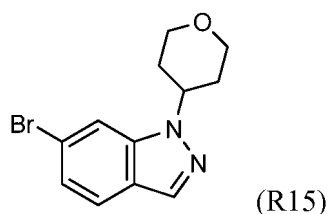
A una solución de 6-bromo-1H-indazol (200 mg, 1,015 mmol) en DMF (6 ml) se añadieron metanosulfonato de tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo (398 mg, 2,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (351 mg, 2,54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La CL/EM indicó la presencia de dos isómeros. El complejo de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se diluyó con agua (20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Isco (columna de 12 g, 0-100 %, 0-100 % de disolvente de EtOAc/hexano, gradiente de 20 min) para proporcionar 6-bromo-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-indazol (70 mg, 0,236 mmol, rendimiento del 23,20 %) y 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-2H-indazol (34 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 11,27 %). Ambos: CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 297,1, 299,1 (proporción 1:1).

## 10 Intermedio R14:

A una solución de 6-bromo-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-indazol (70 mg, 0,236 mmol) en DCM (4 ml) se añadió mCPBA (81 mg, 0,471 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió  $NaHCO_3$  saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con metabisulfito sódico, salmuera (10 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. Se purificó mediante una columna de gel de sílice Isco (columna de 12 g, 0-100 %, 0-100 % de disolvente de EtOAc/hexano, grad. de 20 min) para proporcionar 1,1-dióxido de 4-(6-bromo-1H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (62 mg, 0,188 mmol, rendimiento del 80 %). CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 329,05, 331,1 (proporción 1:1).

## 20 Intermedio R15

6-Bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol

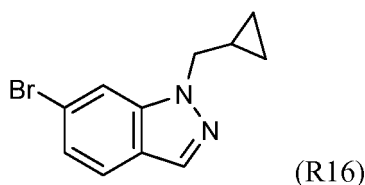


25

A una solución de 6-bromo-1H-indazol (200 mg, 1,015 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (274 mg, 1,523 mmol), TBAI (37,5 mg, 0,102 mmol) y  $K_2CO_3$  (351 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con  $H_2O$  (20 ml). La capa orgánica de color naranja se lavó con salmuera, se secó sobre con  $MgSO_4$ , después se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc/hexano (columna de 12 g, gradiente de 16 min) para proporcionar dos regioisómeros. 6-Bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (114 mg, rendimiento del 40 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 281,15. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 2,27 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (s, 1H). Intermedio R16

35

6-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol



A una solución de 6-bromo-1H-indazol (150 mg, 0,761 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron (bromometil)ciclopropano (0,219 ml, 2,284 mmol), carbonato potásico (316 mg, 2,284 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (22,50 mg, 0,061 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 10 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con  $H_2O$  (20 ml). La capa orgánica de color naranja se lavó con salmuera, se secó sobre con  $MgSO_4$ , después se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc/hexano (columna de 12 g, gradiente de 16 min). Dos isómeros se separaron para proporcionar 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol (84,5 mg, 0,336 mmol, rendimiento del 44,2 %): CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 344,15, 346,10 (proporción 1:1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 0,43 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 2,30 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), y 6-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol (63 mg, 0,251 mmol, rendimiento del 33,0 %).

50

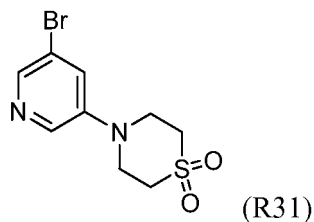
Los Intermedios en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los procesos de síntesis general para los Intermedios R14, R15 y R16, utilizando materiales de partida adecuados.

Tabla 5

Intermedio	Estructura	Nombre
R17		1,1-dióxido de 4-(6-bromo-1H-benzo [d]imidazol-1-il)tetrahidro-2H-tioperano
R18		6-bromo-1-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol
R19		6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol
R21		4-(6-bromo-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
R23		4-(6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
R24		6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol
R25		6-bromo-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-indazol
R26		6-bromo-1-isopropil-1H-indazol
R27		1-(6-bromo-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol

Intermedio R31

1,1-Dióxido de 4-(5-bromopiridin-3-il)tiomorfolina



- 5 En un vial de reacción para microondas de 20 ml se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (200 mg, 1,47 mmol), 3,5-dibromopiridina (701 mg, 2,96 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 3,7 mmol) y tolueno (5 ml). El recipiente se purgó y se desgasificó con N<sub>2</sub>, después se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (138 mg, 0,222 mmol) y acetato de paladio (II) (66,4 mg, 0,296 mmol) y se repitió la desgasificación con N<sub>2</sub>. El recipiente de reacción se tapó y la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con MeOH y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por el método C de CL preparativa para proporcionar 1,1-dióxido de 4-(5-bromopiridin-3-il)tiomorfolina (154 mg, 35,8 %). CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 291,05, 293,05 (proporción 1:1).

Los Intermedios en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de síntesis general para los Intermedios descritos anteriormente, usando los materiales de partida adecuados.

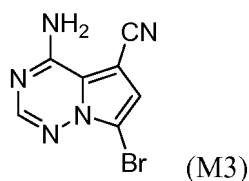
15

Tabla 6

Intermedio	Estructura	Nombre
R32		1-(4-(5-bromopiridin-3-il)piperazin-1-il) etanona
R33		1-((cis)-4-(5-bromopiridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona
R34		1-((cis)-4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona
R35		1-(4-(5-bromopiridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il)etanona

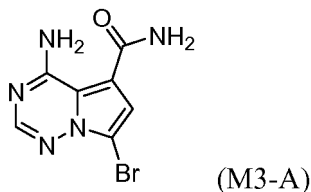
Intermedio M3

- 20 4-Amino-7-bromopirrolol[1,2-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo



Se preparó 4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo mediante nitrogenación de 7-bromo-5-etinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina usando el método descrito en Angew. Chem. Int. Ed., 52:6677-6680 (2013).

5 Una mezcla de 7-bromo-5-etinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (470 mg, 1,98 mmol) (intermedio RI-C), azidotrimetilsilano (457 mg, 3,97 mmol), carbonato de plata (54,7 mg, 0,198 mmol) y DMSO (10 ml) se puso en un vial de reacción a presión, el vial se enjuagó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) en agitación vigorosa. La mezcla se filtró para recoger el  
10 producto, que se lavó con agua y éter y se succionó en seco para dar 4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo en bruto (400 mg). Este producto se usó en preparaciones posteriores sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). Una preparación alternativa de M3:



15 M3-A: 4-Amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida

Una suspensión de 4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxilato de etilo (5,3 g, 18,59 mmol), THF (40 ml), MeOH (20 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (4,68 g, 112 mmol) disuelto en agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se hizo ácida (pH = 2) mediante la adición gota a gota de HCl conc., se diluyó con agua (200 ml) y el precipitado de color blanco se recogió por filtración. El producto se lavó con agua y se succionó en seco, y después se secó adicionalmente por evaporación rotatoria de una suspensión del sólido en MeOH al 20 %/tolueno (2 x 100 ml).

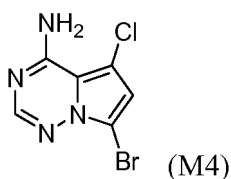
25 El producto de antes se trató con DMF (40 ml) y DIPEA (19,48 ml, 112 mmol) y se agitó durante 5 min hasta que la mayoría del sólido se hubo disuelto. Se añadieron 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,80 g, 27,9 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,35 g, 27,9 mmol) a la mezcla, la mezcla de color amarillo resultante se agitó durante 5 min y después se trató con cloruro de amonio (3,98 g, 74,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se agitó durante 5 min y se filtró para recoger el precipitado. El  
30 sólido recogido se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y agua (200 ml), se succionó en seco y después se secó adicionalmente al vacío para dar 4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (4,5 g, 95 %). CL-EM: *m/z* = 255,8, (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H). CL-EM: *m/z* = 255,8, (M+H)<sup>+</sup>.

35 Intermedio M3:

Se puso 4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carboxamida (1,0 g, 3,91 mmol) en un vial de reacción a presión BIOTAGE® de 20 ml, se trató con oxiclórico de fósforo (7,28 ml, 78 mmol), el vial se tapó y se calentó durante 20 h en un bloque calefactor a 120 °C. La mezcla de color pardo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en NaOH 2 M (75 ml), se enfrió a 0 °C manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C. El material resultante se agitó durante 10 min y después se hizo básico a pH 7,5 con NaOH 5 M. La mezcla se filtró para recoger el sólido de color amarillo, que se lavó con agua, se succionó en seco y se secó al vacío. El filtrado se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, tiempo después del cual time se declaró más producto. El segundo cultivo se recogió, se lavó con agua, se secó y se combinó con el primer cultivo para dar 4-amino-7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo (0,68 g, rendimiento del 73 %). CL-EM: *m/z* = 237,8, (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,50 (s, 2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154,4; 150,3; 119,2; 114,7; 102,5; 84,1.

Intermedio M4

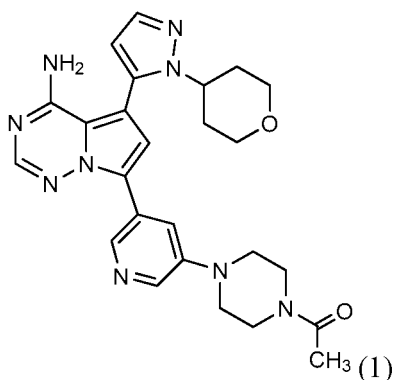
50 7-Bromo-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución de 7-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0,48 g, 2,253 mmol) en DMF (11,27 ml) se añadió NCS (0,361 g, 2,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se controló por CLEM. La mezcla de reacción se repartió entre  $K_2HPO_4$  1,5 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con LiCl al 10 %, salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color blanco como el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó mediante una columna ISCO (24 g, 30-50-75 % de EtOAc en hexano). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,48 g) con un rendimiento del 86 %. Espectro de masas  $m/z$  246,8, 248,8, 250,8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,21 - 7,00 (m, 1H), 6,98 (s, 1H).

### Ejemplo 1

1-(4-(5-(4-Amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA



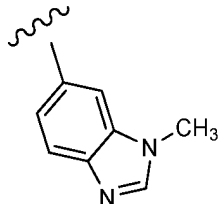
En un vial para microondas, se combinó 1-(4-(5-bromopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, sal de TFA (Intermedio R32) (70 mg, 0,176 mmol) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (44,6 mg, 0,176 mmol), acetato potásico (62,7 mg, 0,639 mmol), aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (19,58 mg, 0,024 mmol) y dioxano (5 ml). Se burbujó argón a través de la mezcla mientras se sometió a ultrasonidos para desgasificación. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se hizo reaccionar en un microondas durante 30 min a 120 °C para dar el intermedio de éster borónico. A la mezcla de reacción se añadió agua (0,5 ml), 7-bromo-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (Intermedio N1) (58,0 mg, 0,160 mmol), carbonato sódico (0,240 ml, 0,240 mmol, solución acuosa 1 M) y más cantidad de aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (19,58 mg, 0,024 mmol). La mezcla se hizo reaccionar en el microondas a 120 °C durante 40 min para dar el producto final deseado como el producto principal. La mezcla se diluyó con 5 ml de agua, se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (usando el Método B dos veces: primera ejecución con una columna de 19 x 200 mm) para proporcionar 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (17 mg, rendimiento del 15 %). CL/EM ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 489,10. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  1,87 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,08 (s, 1H).

El Ejemplo en la Tabla 7 se preparó a partir del Intermedio N3 siguiendo el procedimiento general para la síntesis del Ejemplo 1. En algunos ejemplos, se usó  $K_3PO_4$  en lugar de  $K_2CO_3$ . Se usó el Método B de CLEM para la detección de la formación de producto.

40

45

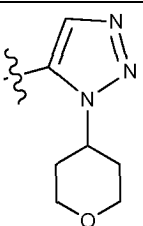
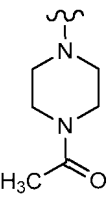
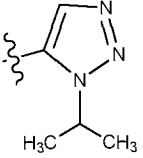
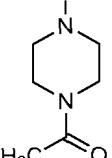
Tabla 7

Ej. N.º	Q <sub>2</sub>	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>
3		5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-7-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	413,3

Los Ejemplos en la Tabla 8 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para la síntesis del Ejemplo 1, usando materiales de partida comerciales adecuados y los Intermedios R30 a R45.

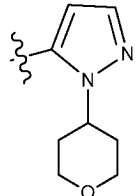
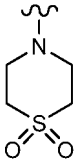
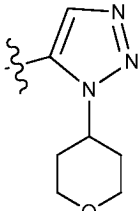
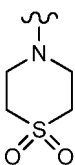
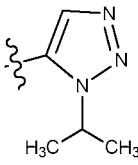
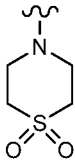
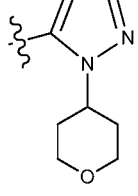
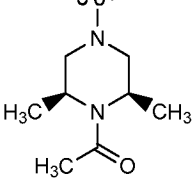
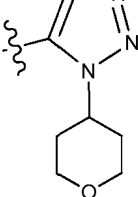
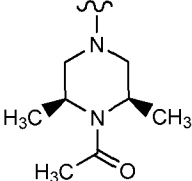
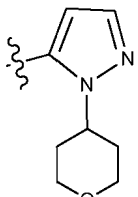
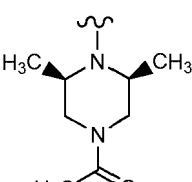
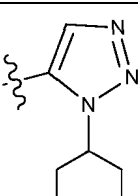
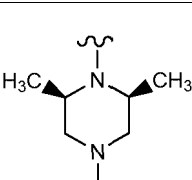
5

Tabla 8

Ej. N.º	Q <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	T <sub>r</sub> de HPLC (min) [Método]
4			1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA	489,10	0,92 [I]
5			1-(4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA	447,20	0,74 [I]



(continuación)

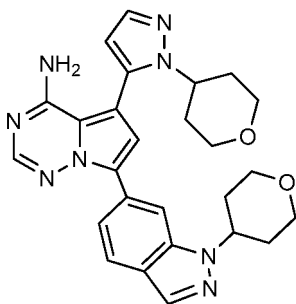
Ej. N.º	Q1	R2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
6			1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il) piridin-3-il) tiomorfolina	495,20	0,68 [I]
7			1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il) tiomorfolina	496,10	0,65 [I]
8			1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina	454,10	0,72 [I]
9			1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona	516,30	0,82 [I]
10			1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona	517,20	0,80 [I]
11			1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona	516,20	0,86 [I]
12			1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona	517,20	0,78 [I]

(continuación)

Ej. N.º	Q1	R2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
13			1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanon	475,15	0,968 [I]
14			1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il)etanon	544,30	0,95 [I]
15			1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il) etanon	545,30	0,87 [I]

**Ejemplo 16**

- 5 7-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



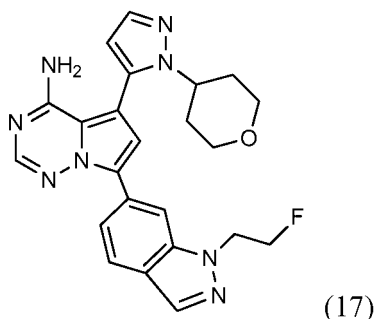
(16)

- 10 A una solución de 6-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (50 mg, 0,178 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (53,4 mg, 0,210 mmol), acetato potásico (63,5 mg, 0,647 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19,80 mg, 0,024 mmol). El recipiente de reacción para microondas se desgasificó con N<sub>2</sub> como se ha descrito previamente. El recipiente de reacción herméticamente se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron, agua (1 ml), 7-bromo-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina (58,7 mg, 0,162 mmol), carbonato sódico (243 mg, 0,243 mmol) y más cantidad de aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19,80 mg, 0,024 mmol). El recipiente de reacción cerrado herméticamente se desgasificó y se calentó a 120 °C en un microondas durante 40 min. El complejo de reacción se filtró, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron, se concentraron y se purificaron por CLEM preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia, C18, 5 µ, columna de 21,20 x 100 mm; elusión en gradiente de 0-100 % de B/A durante 18 min (Disolvente A = MeCN al 10 %/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA, Disolvente B = MeCN al 90 %/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA), caudal 20 ml/min, detección UV a 220 nm) para obtener 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (17,40 mg, rendimiento del 22 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 485,30. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,07 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (d, 1H). RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32,49, 33,10, 55,16, 55,33, 66,95, 67,29, 106,41, 107,80, 108,65, 113,13, 121,25, 121,41, 123,84,
- 25

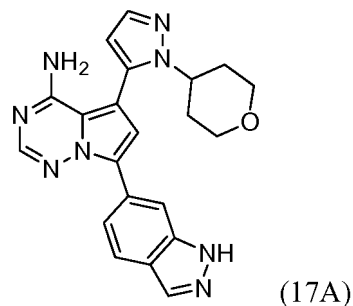
127,60, 131,54, 132,99, 134,94, 138,84, 139,37, 147,77, 155,60.

### Ejemplo 17

5 7-(1-(2-Fluoroetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10 Intermedio 17A: 7-(1H-Indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



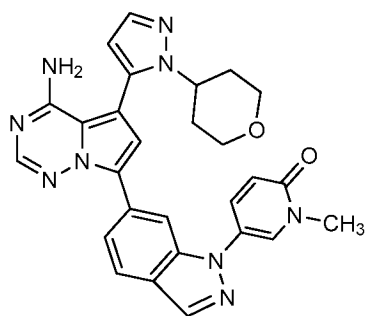
15 A una solución de 6-bromo-1H-indazol, TFA (300 mg, 0,964 mmol) en dioxano (10 ml) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (289 mg, 1,14 mmol), acetato potásico (344 mg, 3,51 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (107 mg, 0,132 mmol). El recipiente de reacción para microondas se desgasificó con N<sub>2</sub> como se ha descrito previamente. El recipiente de reacción cerrado herméticamente se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron, agua (4 ml), 7-bromo-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (318 mg, 0,877 mmol), carbonato sódico (1,3 ml, 1,3 mmol, 1 M) y más cantidad de aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (107 mg, 0,132 mmol). El recipiente de reacción cerrado herméticamente se desgasificó y se calentó a 120 °C en un microondas durante 40 min. El complejo de reacción se filtró, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron, se concentraron y se purificaron por CLEM preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia, C18, 5 μ, columna de 21,20 x 100 mm; elusión en gradiente de 0-100 % de B/A durante 18 min (Disolvente A = MeCN al 10 %/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA, Disolvente B = MeCN al 90 %/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA), caudal 20 ml/min, detección UV a 220 nm) para proporcionar 7-(1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (240 mg, 0,599 mmol, rendimiento del 68,4 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 401,30.

### Ejemplo 17:

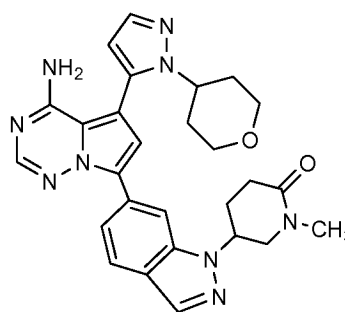
30 A una solución de 7-(1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (20 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadieron 1-bromo-2-fluoroetano (19 mg, 0,15 mmol), carbonato potásico (27,6 mg, 0,2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,4 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a 90 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (5 ml). La capa orgánica de color naranja se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por el Método B de CLEM preparativa. Se separaron dos isómeros para obtener la 7-(1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina deseada (4,1 mg, rendimiento del 18 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 447,20. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,82 (s a, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,82 (m, 3H), 4,93 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

### Ejemplos 18 y 19

45 5-(6-(4-Amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (18) y 5-(6-(4-Amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona (19)



(18)



(19)

**Ejemplo 18:**

5

Se combinaron 7-(1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (15 mg, 0,037 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (17,61 mg, 0,075 mmol), acetato de cobre (II) (10,21 mg, 0,056 mmol), piridina (6,06  $\mu$ l, 0,075 mmol), 400 mg de tamices de 3 Angstroms (4A) y DCM (5 ml) y se agitaron suavemente durante una semana. El complejo de reacción se filtró con CELITE®, se lavó con agua y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por el Método B de CL/EM preparativa para obtener 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2(1H)-ona (4,7 mg, 9,26  $\mu$ mol, rendimiento del 24,72 %). CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 508,30. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,82 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,39 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

10

15

**Ejemplo 19:**

20

Se disolvió 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2(1H)-ona (10 mg, 0,020 mmol) en MeOH (10 ml) antes de la adición de Pd/C (2,097 mg, 0,020 mmol). La mezcla se puso en el instrumento Parr durante una noche a una presión de 0,3 MPa (43 psi) de hidrógeno. Después, el Pd se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona (6 mg, 10,79  $\mu$ mol, rendimiento del 54,8 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,28 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,39 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (c, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

25

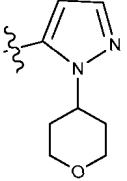
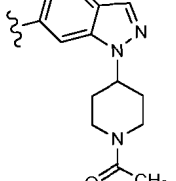
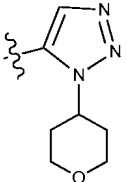
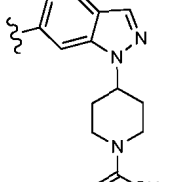
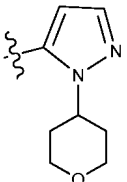
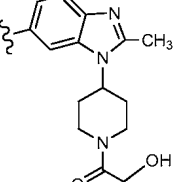
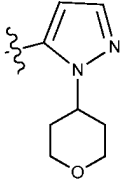
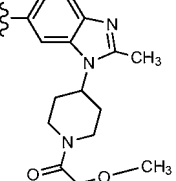
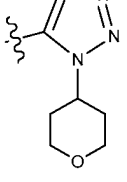
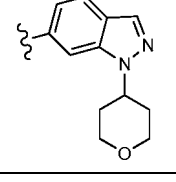
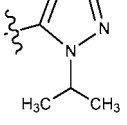
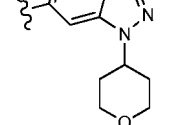
30

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 9 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de síntesis general para los Ejemplos 16-19 usando materiales de partida comerciales adecuados y los Intermedios R14 a R27.

Tabla 9

Ej. N.º	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	T <sub>r</sub> de HPLC (min) [Método]
20			1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	<b>526,40</b>	1,12 [I]

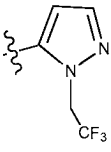
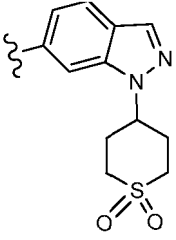
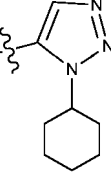
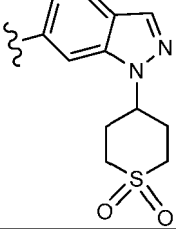
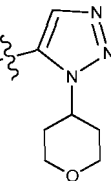
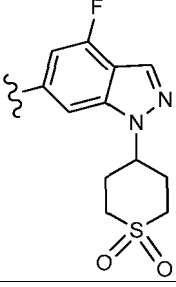
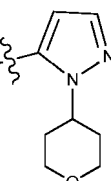
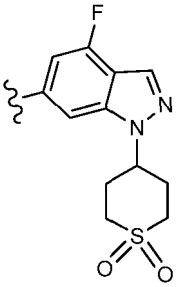
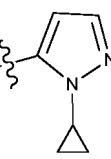
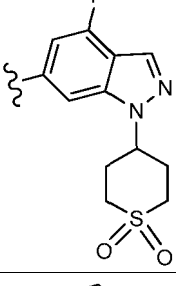
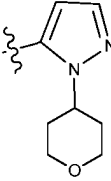
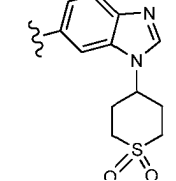
(continuación)

Ej. N.º	Q1	Q2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
20			1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	526,40	1,12 [I]
21			1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il) piperidin-1-il)etanona	527,30	1,07 [I]
22			1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona	556,30	0,69 [I]
23			1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona	570,30	0,75 [I]
24			5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	486,20	1,28 [I]
25			5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	444,10	1,29 [I]

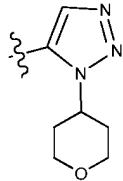
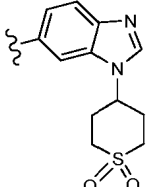
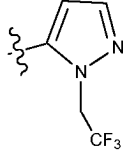
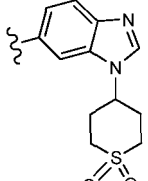
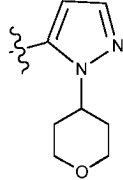
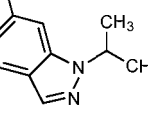
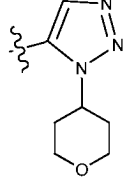
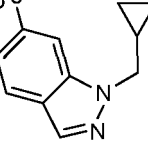
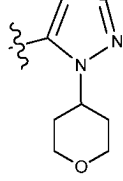
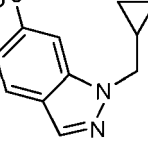
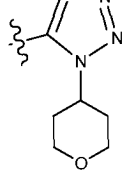
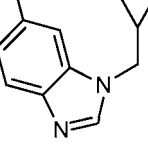
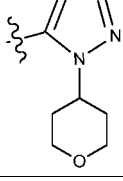
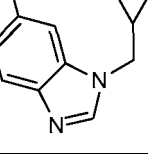
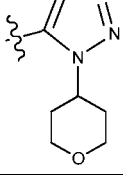
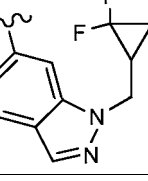
(continuación)

Ej. N.º	Q1	Q2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
26			5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo [2,1 -f][1,2,4]triazin-4-amina	484,40	1,53 [ ]
27			7-(1-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f] [1,2,4] triazin-4-amina	513,30	1,44 [ ]
28			7-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	499,20	1,31 [ ]
29			7-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1 -f][1,2,4]triazin-4-amina	500,20	1,25 [ ]
30			7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	485,20	0,92 [ ]
31			5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	486,20	0,69 [ ]
32			5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo [d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	484,40	1,04 [ ]
33			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1 -f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano	533,20	1,18 [ ]

(continuación)

Ej. N.º	Q1	Q2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
34			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(H2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopyrano	531,20	1,29 [I]
35			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopyrano	532,22	1,44 [I]
36			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il) tetrahidro-2H-tiopyrano	552,3	1,3 [I]
37			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il) tetrahidro-2H-tiopyrano	551,3	1,37 [I]
38			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopyrano	507,3	1,39 [I]
39			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopyrano	533,30	0,75 [I]

(continuación)

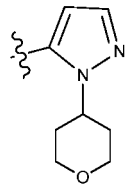
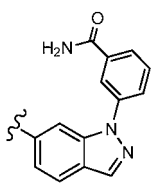
Ej. N.º	Q1	Q2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
40			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) tetrahidro-2H-tiopirano	534,30	0,67 [I]
41			1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano	531,20	0,83 [I]
42			7-(1-isopropil-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	443,10	1,41 [I]
43			7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	456,10	1,32 [I]
44			7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	455,20	1,38 [I]
45			7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	456,20	0,79 [I]
46			7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	455,10	0,87 [I]
47			7-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	492,30	1,26 [I]



(continuación)

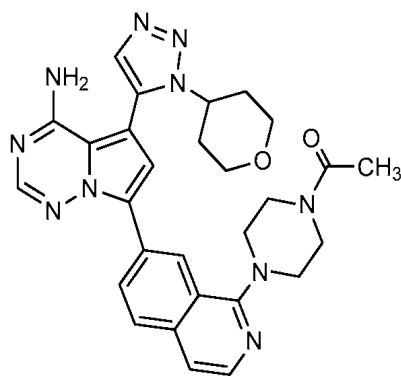
Ej. N.º	Q1	Q2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
48			7-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	491,10	1,39 [I]
49			1-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol	477,20	1,07 [I]
50			1-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol	478,20	0,99 [I]
51			2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida	486,20	1,02 [I]
52			(R)-5-((6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)metil) pirrolidin-2-ona	498,30	0,99 [I]
54			7-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina	496,20	1,29 [I]
55			2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)benzamida	520,30	1,10 [I]
56			N-(2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)fenil) acetamida	534,30	1,34 [I]

(continuación)

Ej. N.º	Q1	Q2	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	Tr de HPLC (min) [Método]
57			3-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)benzamida	520,40	1,21 [!]

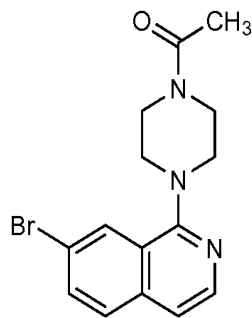
**Ejemplo 58**

5 1-(4-(7-(4-Amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona



(58)

10 Intermedio 58A: 1-(4-(7-Bromoisoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona



(58A)

15 A una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (0,3 g, 1,237 mmol) en etilenglicol (5 ml), se añadieron 1-(piperazin-1-il)etanona (0,238 g, 1,856 mmol), DIPEA (0,648 ml, 3,71 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a 145 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (5 ml). La capa orgánica de color naranja se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de EtOAc/hexano (columna de 12 g, grad. de 16 min) para obtener 1-(4-(7-bromoisoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona (0,283 g, 0,847 mmol, rendimiento del 68,4 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 334,10, 336,10 (proporción 1:1).

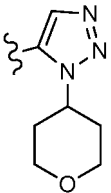
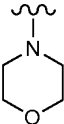
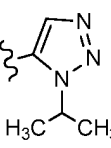
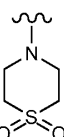
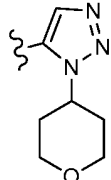
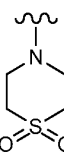
**Ejemplo 58:**

25 A una solución de 1-(4-(7-bromoisoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona (44,2 mg, 0,132 mmol) en dioxano (2 ml) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (33,6 mg, 0,132 mmol), acetato potásico (43,2 mg, 0,441 mmol) y aducto de PpCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,022 mmol). El recipiente de reacción para microondas se desgasificó con N<sub>2</sub> como se ha descrito previamente. El recipiente de reacción cerrado herméticamente se calentó a 120 °C en un microondas durante 20 min. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron, agua (0,5 ml), 7-bromo-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (40,1 mg, 0,110 mmol), carbonato sódico (35 mg, 0,33 mmol) y más cantidad de aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg). El recipiente de reacción cerrado herméticamente se desgasificó y se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se

filtró, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron, se concentraron y se purificaron por el Método B de CL preparativa para proporcionar 1-(4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona (13,2 mg, rendimiento del 22 %). CLEM (M+H)<sup>+</sup> = 539,20. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,04 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (d, 2H), 3,94 (d, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,27 (s, 1H).

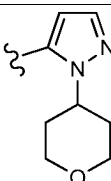
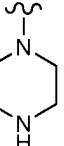
Los Ejemplos en la Tabla 10 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de síntesis general descrito para la síntesis del Ejemplo 58, usando materiales comerciales e intermedios adecuados.

Tabla 10

Ej. N.º	Q <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>	T <sub>r</sub> de HPLC (min) [Método]
59			7-(1-morfolinoisoquinolin-7-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	497,80	1,39 [H]
60			1,1-dióxido de 4-(7-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)tiomorfolina	504,20	1,07 [H]
61			1,1-dióxido de 4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)tiomorfolina	546,05	1,119 [H]

Los Ejemplos en la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para los ejemplos ilustrados anteriormente, usando intermedios adecuados y química conocida para los expertos en la materia.

Tabla 11

Ej. N.º	Q <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre	M <sup>+</sup>	T <sub>r</sub> de HPLC (min) [Método]
62			7-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	446,10	0,16 F

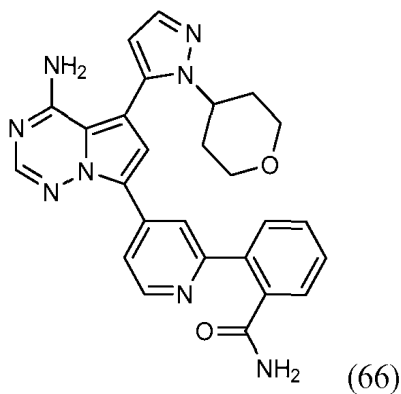
(continuación)

Ej. N.º	Q <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre	M <sup>+</sup>	T <sub>r</sub> de HPLC (min) [Método]
63			7-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	502,3	0,65 F
64			7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	460,3	0,62 F
65			1-(4-(4-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona	488,3	0,79 F

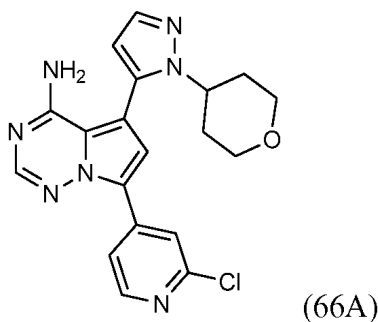
**Ejemplo 66**

2-(4-(4-Amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)benzamida

5



Intermedio 66A: 7-(2-Cloropiridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



10

A una solución de 7-bromo-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (100 mg, 0,275 mmol) en dioxano (3 ml), se añadió 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (79 mg, 0,330 mmol), una solución acuosa de fosfato potásico tribásico (2 M, 0,42 ml, 0,83 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31,8 mg, 0,028 mmol). El vial de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, se cerró herméticamente y se calentó a

15

100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, agua, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto (80 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (E+) m/z: 396,3 (M+H); Tiempo de retención de CLEM: 2,72 min.

5

**Ejemplo 66:**

En un vial de 1 dracma enjuagado con nitrógeno, se añadió el Intermedio 66A (15 mg, 0,038 mmol), ácido (2-carbamoilfenil)borónico (9,38 mg, 0,057 mmol), una solución acuosa de fosfato potásico tribásico (2 M en agua, 0,038 ml, 0,076 mmol) y ácido (2-carbamoilfenil)borónico (9,38 mg, 0,057 mmol). El aire anterior de los sólidos se lavó abundantemente con nitrógeno. Después, el vial se tapó herméticamente con una tapa de septo segura a presión y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró. El material en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Water XBridge c18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 19 minutos, después una parada de 5 minutos a 100 % de B; Flujo 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 66 (8,8 mg, rendimiento del 48 %). EM (E+) m/z: 481,2 (M+H); Tiempo de retención de CLEM: 1,05 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22-8,08 (m, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,61-7,45 (m, 4H), 7,32 (s a, 1H), 6,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,99-3,78 (m, 3H), 3,54-3,13 (m, 3H), 2,22-2,01 (m, J = 95,3 Hz, 2H).

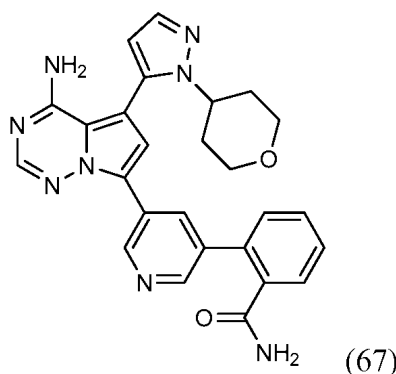
15

20

**Ejemplo 67**

2-(5-(4-Amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)benzamida

25



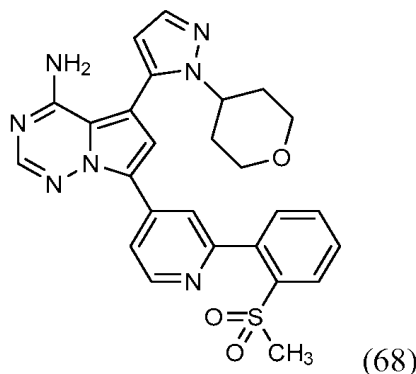
El Ejemplo 67 se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis general para el Ejemplo 66. EM (E+) m/z: 481,2 (M+H); Tiempo de retención de CLEM: 1,07 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s, 1H), 8,59 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 4H), 7,42 (s a, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,40 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,51-3,16 (m, 2H), 2,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,94-1,73 (m, 2H).

30

**Ejemplo 68**

7-(2-(2-(Metilsulfonil)fenil)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

35



El Ejemplo 68 se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis general para el Ejemplo 66. EM (E+) m/z: 516,5 (M+H); Tiempo de retención de CLEM: 1,05 min. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 6,55 (s, 1H),

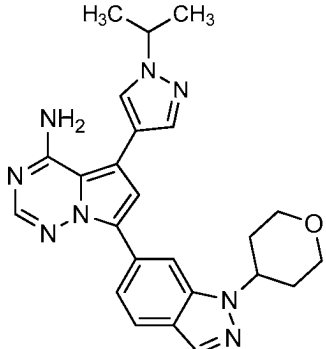
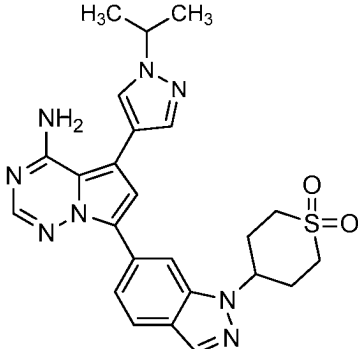
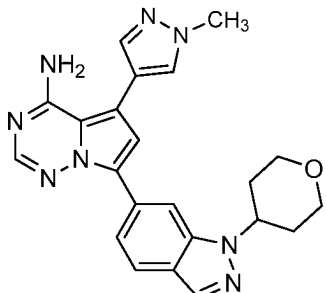
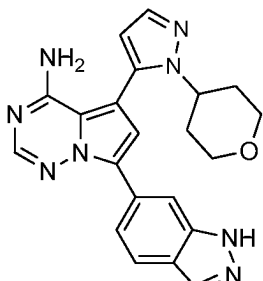
40

4,48-4,37 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 3H), 2,03-1,75 (m, 2H).

Los Ejemplos en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para los ejemplos ilustrados anteriormente, usando intermedios adecuados y química conocida para los expertos en la materia.

5

Tabla 12

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
69		7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]-5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	443
70		4-(6-{4-amino-5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-1H-indazol-1-il)-1λ <sup>6</sup> -tiano-1,1-diona	491
71		5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	415
72		7-(1H-indazol-6-il)-5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	401

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
73		4-amino-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo	360
74		4-{6-[4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1H-indazol-1-il}-1λ⁶-tiano-1,1-diona	463
75		5-yodo-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	461
76		5-cloro-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	369
78		N-(5-{4-amino-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}piridin-2-il)acetamida	469

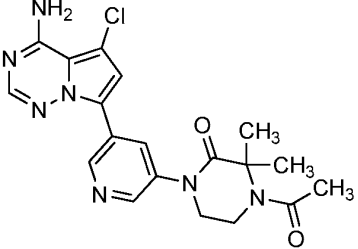
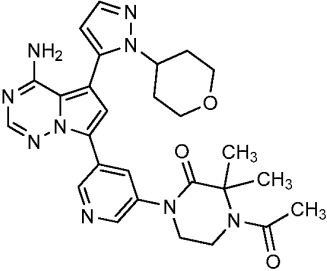
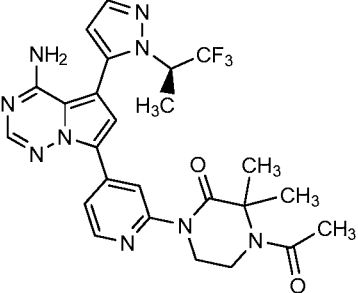
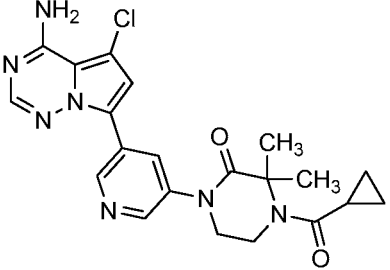
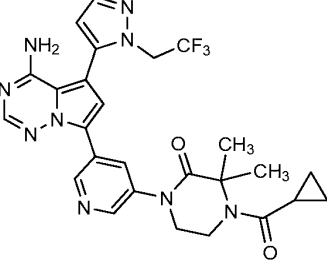
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
79		N-(5-{4-amino-7-[1-(1,1-dioxo-1,4-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indazol-6-yl]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl}pyridin-2-yl)acetamida	517
80		2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pirazol-5-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)benzamida	520
81		2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)benzamida	521
82		7-(5-bromopiridin-3-il)-5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina	441

Los Ejemplos en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de síntesis generales en los Ejemplos previos y métodos conocidos en la técnica con materiales de partida adecuados.



Tabla 13

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
83		4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	415
84		4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	531
85		(R)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	543
86		1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	441
87		1-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	555

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
88		4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	448
89		1-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	557
90		(R)-1-(4-(4-amino-5-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona	569

Tabla 14

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
91		(S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	428
92		(S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	461

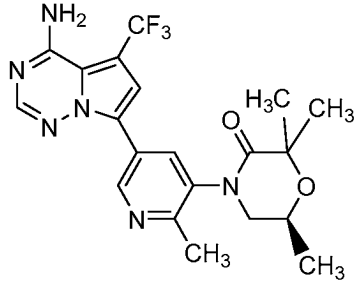
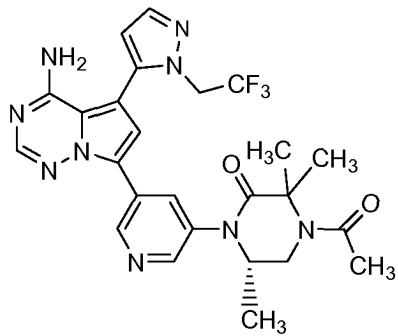
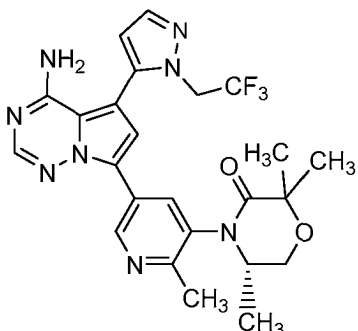
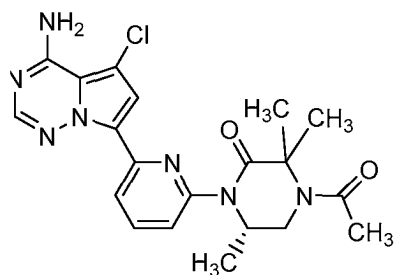
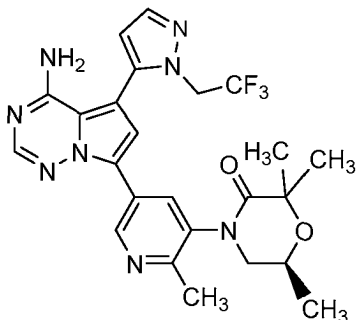
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	M+H
93		(S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	461
94		(S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	474
95		(R)-4-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona	401
96		(S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	542
97		(R)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona	515

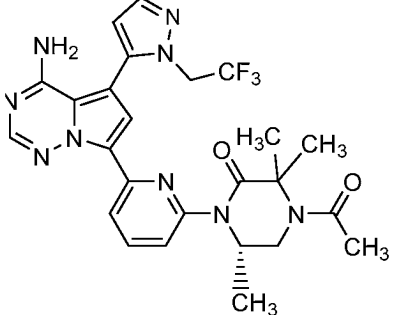
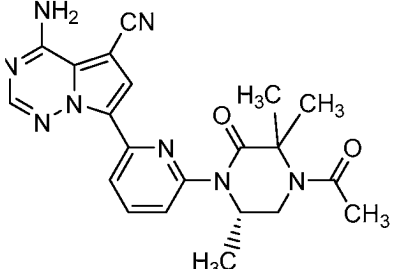
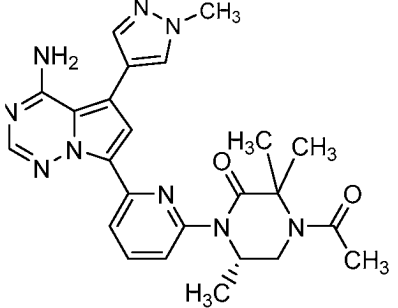
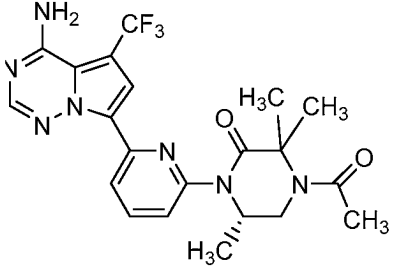
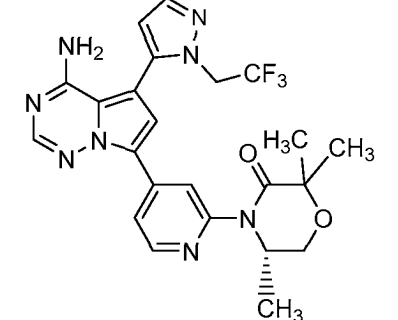
(continuación)

98		<p>(S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona</p>	428
99		<p>(S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona</p>	434
100		<p>(R)-4-(5-(4-amino-5-cloro-6-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona</p>	419
101		<p>(R)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona</p>	434
102		<p>(S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona</p>	474

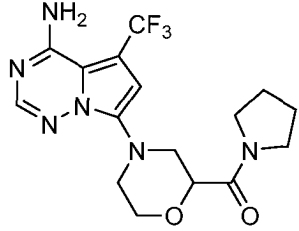
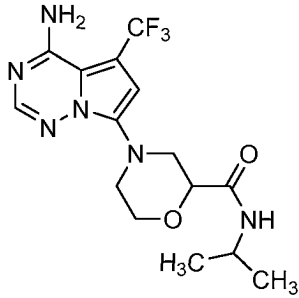
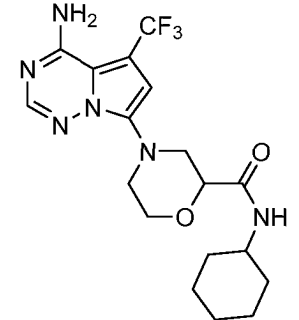
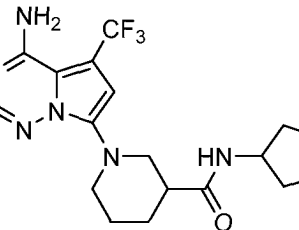
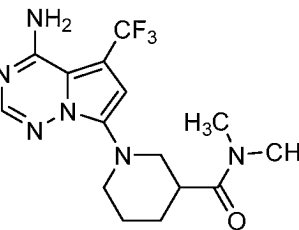
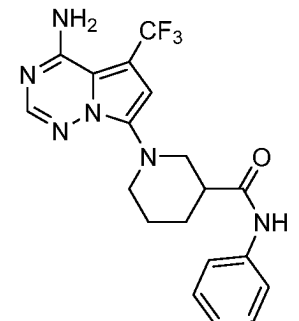
(continuación)

103		(S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona	434
104		((S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	542
105		(S)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona	515
106		(S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona	428
107		(S)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona	515

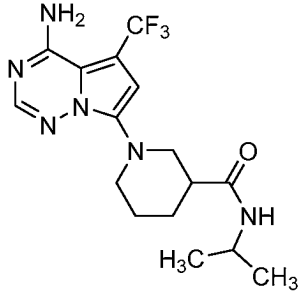
(continuación)

108		<p>(S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona</p>	545
109		<p>(S)-7-(6-(4-acetil-3,3,6-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo</p>	418
110		<p>(S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona</p>	474
111		<p>(S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona</p>	461
112		<p>(S)-4-(4-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona</p>	500

(continuación)

113		4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	384
114		4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-isopropilmorfolina-2-carboxamida	372
115		4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclohexilmorfolina-2-carboxamida	412
116		1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida	396
117		1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida	356
118		1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-fenilpiperidin-3-carboxamida	404

(continuación)

119		1-(4-amino-5-(trifluorometil) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-isopropilpiperidin-3-carboxamida	370
-----	---	---	-----

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ilustrados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

## Ensayos de PI3K con formato ADP-Glo

10 Los ensayos de PI3K con formato ADP-Glo se realizaron en placas Proxiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º 6008280). El volumen final del ensayo fue de 2 µl preparado a partir de 1 µl de adiciones de enzima/mezcla de lípidos PIP2:PS (Invitrogen n.º PV5100) y 1 µl de ATP (proporcionado en el kit, Promega n.º V9101) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl 3 mM<sub>2</sub>, NaCl 100 mM, EGTA 0,5 mM, DTT 2 mM, CHAPS al 0,03%). La reacción se inició por la combinación de enzima/lípido, ATP y compuestos de prueba. La mezcla de  
15 reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos (PI3K Alpha, Beta, Gamma) o 3 horas para PI3K Delta. ADP-Glo (2 µl), seguido de reactivo de detección de quinasa (4 µl), se agregaron a las reacciones después de la incubación inicial y se dejaron incubar 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó en el TOPCOUNT® (Perkin Elmer). Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 %, y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. La  
20 concentración final de la enzima en los ensayos es PI3K Alfa [0,5 nM], PI3K Beta [2 nM], PI3K Gamma [20 nM], PI3K Delta [0,5 nM]. Las concentraciones finales de ATP son las siguientes: para Alfa [10 µM], para Beta [12,5 µM], para Gamma [6,5 µM], para Delta [100 µM]. La concentración final de lípidos fue la misma para todas las enzimas, [25 µM]. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de actividad. Los compuestos se disolvieron a 0,12 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once  
25 concentraciones. Los valores de la CI<sub>50</sub> se derivaron mediante análisis de regresión no lineal. Ensayo de sangre total de la expresión de CD69 estimulada por BCR en linfocitos B

30 La eficacia de los compuestos inhibidores de PI3K en la supresión de la expresión de CD69 en linfocitos B humanos en ensayos de sangre completa es útil para predecir dosis eficaces en la clínica y minimizar los posibles efectos secundarios. Se espera que los compuestos inhibidores de PI3K que tienen mayor actividad en el ensayo de expresión de CD69 en sangre completa requieran dosis más bajas que los compuestos que tienen menor actividad, y se espera que produzcan menos efectos secundarios no deseados. (Utrecht, Chem. Res. Toxicol., 12:387-395 (1999); Nakayama, Drug Metabolism and Disposition, 37(9):1970-1977 (2009); Sakatis, Chemical Research in Toxicology (2012)).

35 Para medir los linfocitos B estimulados con BCR, La sangre completa humana ACD-A se trató con diversas concentraciones de compuesto de ensayo y se estimuló con 30 µg/ml de fragmento F(ab')<sub>2</sub> de anticuerpo de cabra contra IgM humana AffiniPure (Jackson 109-006-1299-endotoxina clarificada) y 10 ng/ml de IL-4 humana (Peprotech 200-04) durante 18 ha 37 °C con agitación. Las células se bloquearon con gammaglobulina humana (Jackson 009-000-002) y se tiñeron con anticuerpo de ratón dirigido contra CD20 humano conjugado con FITC (BD Pharmingen 555622) y anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra CD69 humano conjugado con PE (BD Pharmingen 555531), lisado y fijado, a continuación se lavaron. La cantidad de expresión de CD69 se cuantificó por la mediana de la intensidad de la fluorescencia (MFI) tras clasificación de la población de linfocitos B positivos para CD20 tal como se midió mediante el análisis FACS.

45 En el ensayo de sangre completa de la expresión de CD69 estimulada por BCR en linfocitos B, el aumento de la eficacia de un compuesto inhibidor de PI3K se indica por un valor menor de la CI<sub>50</sub> de CD69.

50 Los ejemplos ilustrados divulgados a continuación se probaron en uno o ambos ensayos de PI3K de formato ADP-Glo y el ensayo de sangre completa de la expresión de CD69 estimulada por BCR en linfocitos B, cada uno descrito anteriormente. Se encontró que los Ejemplos ilustrados divulgados a continuación tienen una actividad inhibidora delta PI3K. La Tabla 11 enumera los valores de CI<sub>50</sub> medidos en el ensayo delta PI3K con formato ADP-Glo y la Tabla 12 enumera los valores de CI<sub>50</sub> de CD69 medidos en el ensayo de sangre completa de la expresión de CD69 estimulada



# ES 2 749 679 T3

por BCR en linfocitos B para los siguientes Ejemplos.

Tabla 11

Ejemplo	PI3K delta CI <sub>50</sub> valor (nM)	Ejemplo	PI3K delta CI <sub>50</sub> valor (nM)	Ejemplo	PI3K delta CI <sub>50</sub> valor (nM)
1	5	41	9	81	2
3	9	42	8	82	25
4	5	43	6	83	3
5	5	44	5	84	1
6	6	45	2	85	3
7	5	46	1	86	2
8	2	47	3	87	4
9	2	48	3	88	2
10	4	49	9	89	2
11	0,6	50	8	90	1
12	0,4	51	5	91	0,55
13	1	52	5	92	1
14	1	54	10	93	1
15	0,6	55	2	94	-
16	1	56	6	95	11
17	6	57	9	96	14
18	4	58	9	97	13
19	2	59	8	98	1
20	2	60	5	99	2
21	1	61	4	100	10
22	4	62	2	101	2
23	5	63	1	102	1
24	2	64	4	103	28
25	2	65	5	104	1
26	7	66	3	105	7
27	2	67	3	106	13
28	2	68	5	107	13
29	2	69	3	108	18
30	2	70	4	109	2
31	2	71	6	110	3
32	1	72	8	111	2
33	2	73	11	112	4
34	8	74	14	113	111
35	4	75	24	114	644
36	2	76	40	115	210
37	4	78	9	116	357
38	12	79	4	117	847
39	2	80	2	118	214
40	3	-	-	119	295
				-	-

5

Tabla 12

Ejemplo	valores de CI <sub>50</sub> de CD69 (nM)
33	41
36	427
69	659
70	351
71	931
72	4349
73	1088

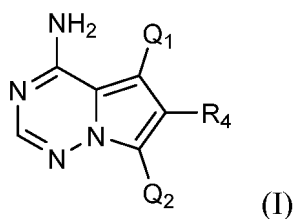
(continuación)

Ejemplo	valores de CI50 de CD69 (nM)
74	1746
75	2757
76	1446
78	717
79	454
83	116
84	51
85	82
86	111
87	174
88	242
89	250
90	24
91	3,4
92	20
93	400
94	160
95	350
96	370
97	600
98	110
99	230
100	360
101	60
102	190
103	580
104	60
105	140
106	320
107	350
108	1360
109	160
110	170
111	160
112	200
113	2820
114	3570
115	10000
116	10000
117	10000
118	10000
119	10000
-	-

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de PI3K delta y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de PI3K.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o una de sus sales; en el que:

Q<sub>1</sub> es:

10

- (i) Cl, I, -CN, -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; o
- (ii) pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub> o tetrahidropiraniolo;

15

Q<sub>2</sub> es morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, indazolilo, isoquinolinilo o benzo[d]imidazolilo, cada uno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es H, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>(ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>(difluorociclopropilo), -CH<sub>2</sub>(metil isoxazolilo), -CH<sub>2</sub>(pirrolidinonilo), =O, tetrahidropiraniolo, dimetil tetrahidropiraniolo, 1,1-dióxido de tiopirano, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolina, metil piridinonilo, fenilo sustituido con -C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; piperazinilo o piperazinonilo, cada uno sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)(ciclopropilo) y oxetanilo; o piperidinilo o piperidinonilo, cada uno sustituido con -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH o -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

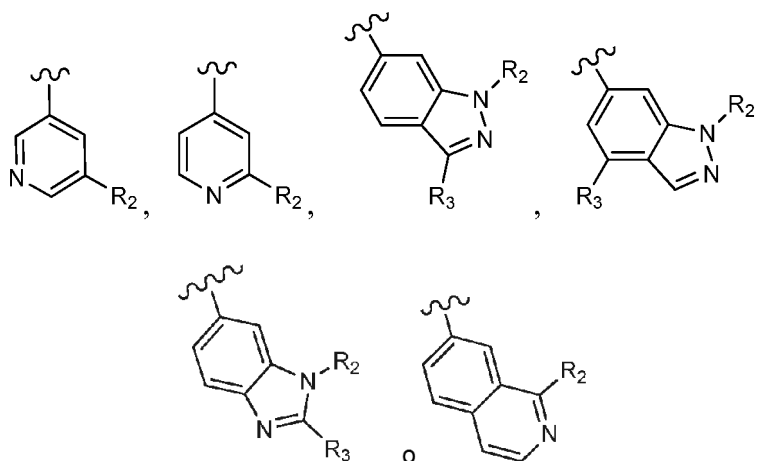
20

R<sub>3</sub> es H, F o -CH<sub>3</sub>; y

R<sub>4</sub> es H o F.

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, en el que Q<sub>2</sub> es:



30

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, en el que:

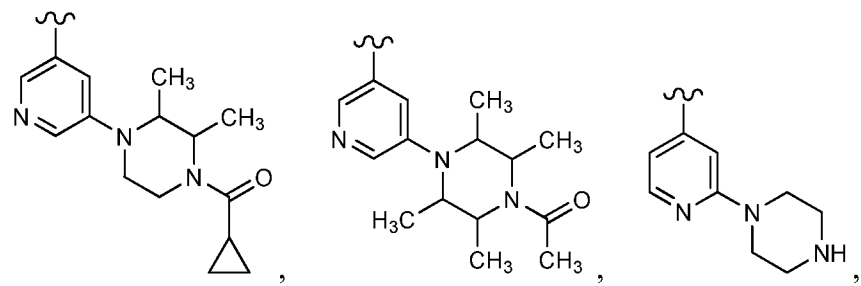
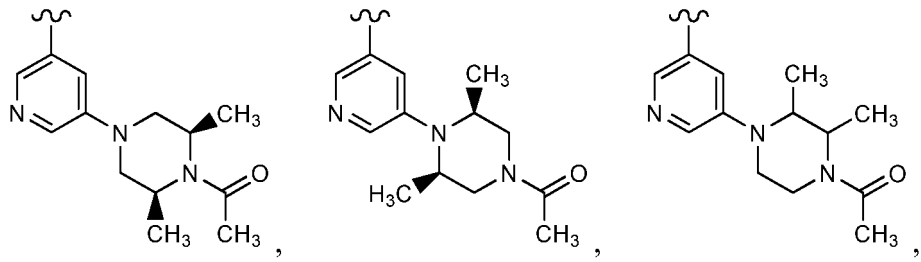
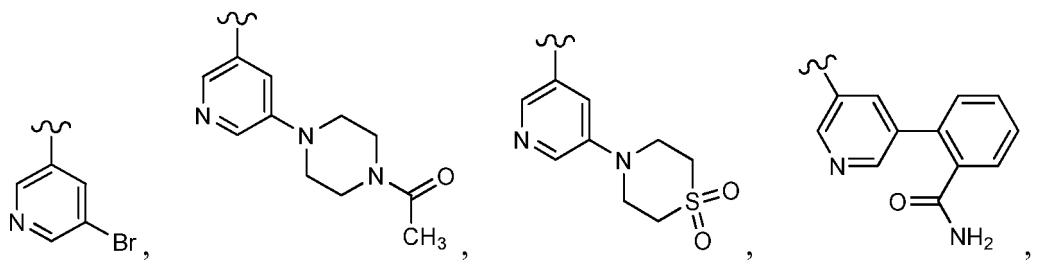
Q<sub>1</sub> es Cl, I, -CN o -CF<sub>3</sub>.

35

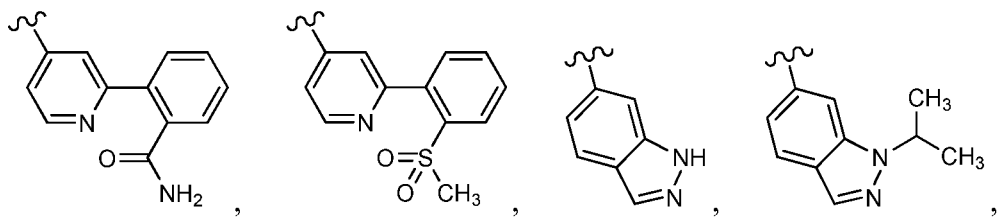
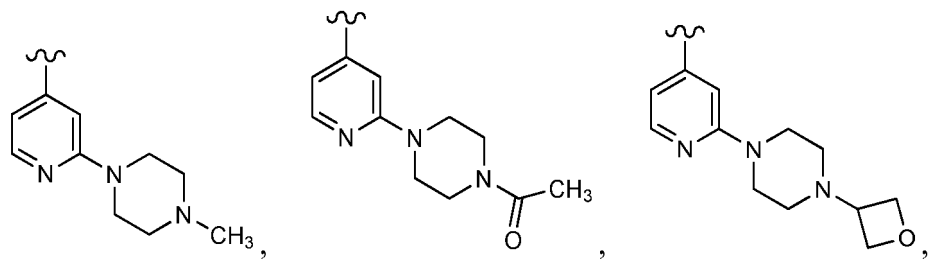
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, en el que:

Q<sub>1</sub> es pirazolilo, triazolilo o piridinilo, cada uno sustituido con R<sub>1</sub>.

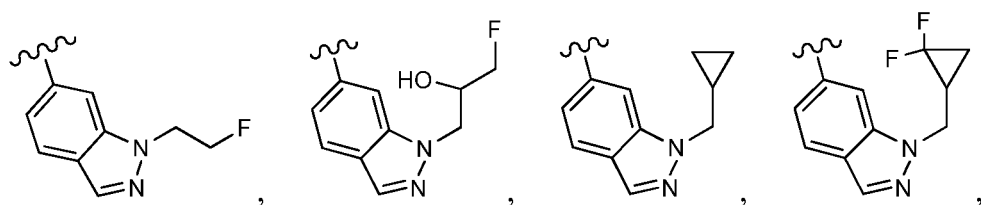
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, en el que Q<sub>2</sub> es:

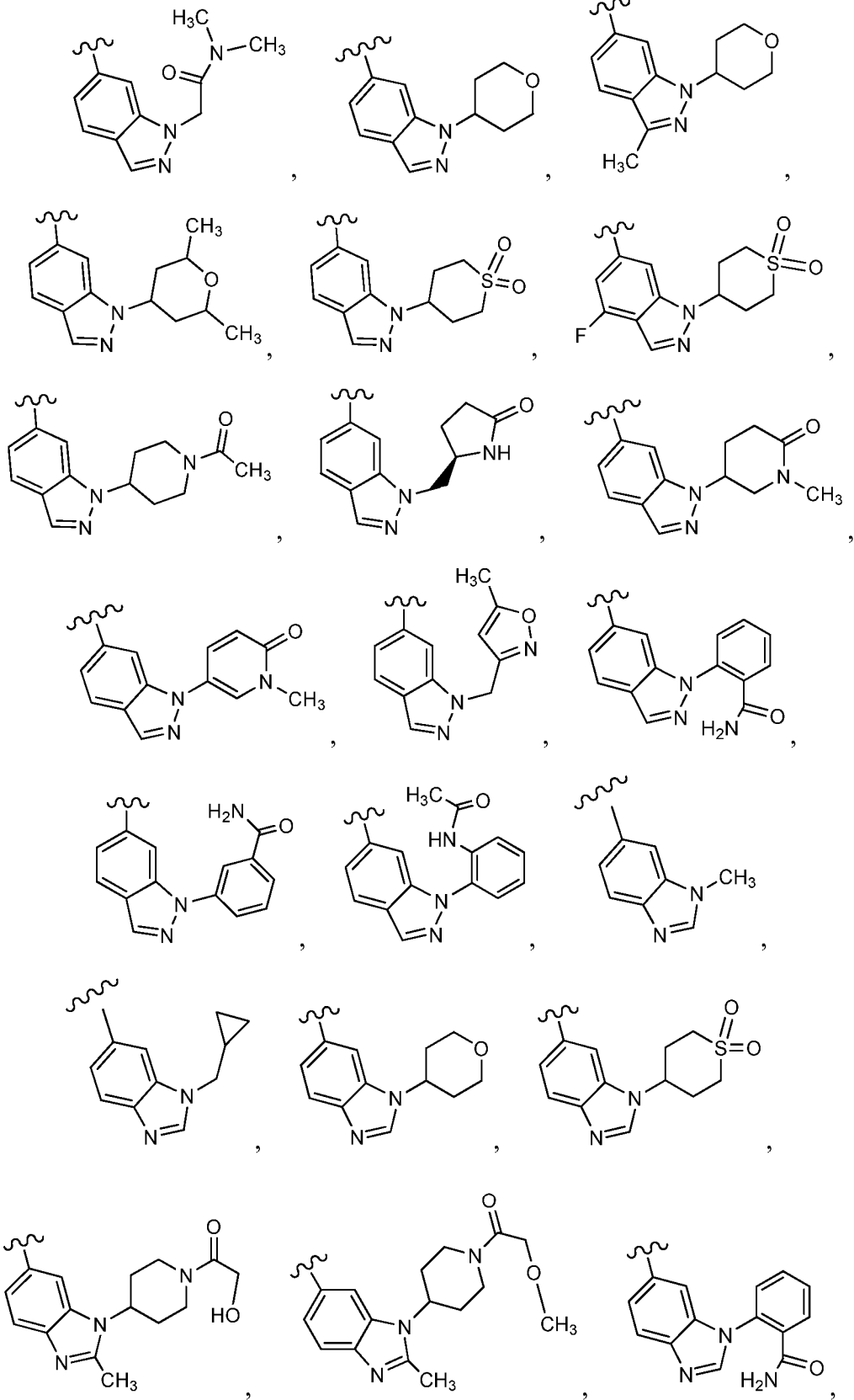


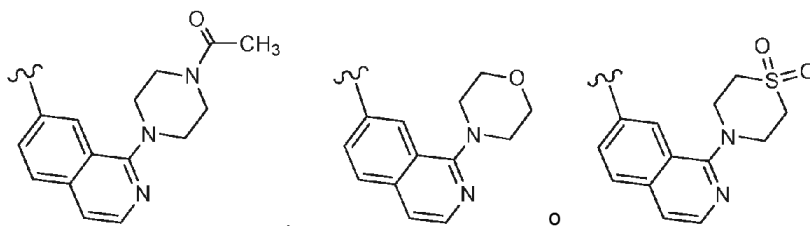
5



10







6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, en el que dicho compuesto se selecciona entre
- 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (1); 5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-7-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (3); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (4); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona, TFA (5); 1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina (6); 1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina (7); 1,1-dióxido de 4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)tiomorfolina (8); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (9); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (10); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona (11); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona (12); 1-((cis)-4-(5-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etanona (13); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il)etanona (14); 1-(4-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-2,3,5,6-tetrametilpiperazin-1-il)etanona (15); 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (16); 7-(1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (17); 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (18); 5-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona (19); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona (20); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona (21); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona (22); 1-(4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (23); 5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (24); 5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (25); 5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (26); 7-(1-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (27); 7-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (28); 7-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (29); 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (30); 5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (31); 5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (32); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (33); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (34); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (35); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (36); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (37); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-1H-indazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (38); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (39); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (40); 1,1-dióxido de 4-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tetrahydro-2H-tiopirano (41); 7-(1-isopropil-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (42); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (43); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (44); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (45); 7-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (46); 7-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahydro-2H-

piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (47); 7-(1-((2,2-difluorociclopropil) metil)-1H-imidazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (48); 1-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol (49); 1-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-3-fluoropropan-2-ol (50); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (51); (R)-5-((6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)metil)pirrolidin-2-ona (52); 7-(1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-indazol-6-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (54); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (55); N-(2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)fenil)acetamida (56); 3-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (57); 1-(4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)piperazin-1-il)etanona (58); 7-(1-morfolinoisoquinolin-7-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (59); 1,1-dióxido de 4-(7-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)tiomorfolina (60); 1,1-dióxido de 4-(7-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)isoquinolin-1-il)tiomorfolina (61); 7-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (62); 7-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (63); 7-(2-(4-(metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (64); 1-(4-(4-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona (65); 2-(4-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)benzamida (66); 2-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)benzamida (67); 7-(2-(2-(metilsulfonyl)fenil)piridin-4-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (68); 7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]-5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (69); 4-(6-(4-amino-5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il)-1<sup>λ</sup>-tiano-1,1-diona (70); 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (71); 7-(1H-indazol-6-il)-5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (72); 4-amino-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo (73); 4-{6-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-indazol-1-il}-1<sup>λ</sup>-tiano-1,1-diona (74); 5-yodo-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (75); 5-cloro-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (76); N-(5-{4-amino-7-[1-(oxan-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]piridin-2-il)acetamida (78); N-(5-{4-amino-7-[1-(1,1-dioxo-1<sup>λ</sup>-tiano-4-il)-1H-indazol-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]piridin-2-il)acetamida (79); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida (80); 2-(6-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida (81); 7-(5-bromopiridin-3-il)-5-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (82); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3-dimetilpiperazin-2-ona (83); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (84); (R)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (85); 1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (86); 1-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (87); 4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (88); 1-(5-(4-amino-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (89); (R)-1-(4-(4-amino-5-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-4-(ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (90); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (91); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (92); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (93); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (94); (R)-4-(5-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (95); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (96); (R)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (97); (S)-4-acetil-1-(4-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (98); (S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (99); (R)-4-(5-(4-amino-5-cloro-6-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (100); (R)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (101); (S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (102); (S)-4-(5-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (103); ((S)-4-acetil-1-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-3-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (104); (S)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (105); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (106); (S)-4-(5-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-metilpiridin-3-il)-2,2,6-trimetilmorfolin-3-ona (107); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (108); (S)-7-(6-(4-acetil-3,3,6-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-carbonitrilo (109); (S)-4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetilpiperazin-2-ona (110); (S)-

- 4-acetil-1-(6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-3,3,6-trimetil-piperazin-2-ona (111); (S)-4-(4-(4-amino-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piridin-2-il)-2,2,5-trimetilmorfolin-3-ona (112); 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)morfolin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (113); 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-isopropilmorfolin-2-carboxamida (114);
- 5 4-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclohexilmorfolin-2-carboxamida (115); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-ciclopentilpiperidin-3-carboxamida (116); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida (117); 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-fenil-piperidin-3-carboxamida (118); y 1-(4-amino-5-(trifluorometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-isopropilpiperidin-3-carboxamida (119).
- 10
7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 15
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en terapia para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria.
9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria es lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia grave, rinitis alérgica o esclerosis múltiple.
- 20
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en terapia.