



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 722**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05758135 .7**
96 Fecha de presentación : **03.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1765823**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Derivados de pirrolotriazina útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas a la angiogénesis.**

30 Prioridad: **03.06.2004 US 576652 P**
09.11.2004 US 626531 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2010

73 Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation**
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516, US

72 Inventor/es: **Dixon, Julie, A.;**
Brennan, Catherine;
Miranda, Karl;
Chandler, Brent;
Phillips, Barton;
Fan, Jianmei;
Brands, Michael;
McClure, Andrea;
Jones, Benjamin;
Fu, Wenlang;
Bierer, Donald;
Magnuson, Steven y
Kluender, Harold, C. E.

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Derivados de pirrolotriazina útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas a la angiogénesis.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirrozolotriazina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de esos compuestos y composiciones para la prevención y/o tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con la angiogénesis.

Antecedentes de la invención

Para apoyar el crecimiento progresivo del tumor más allá del tamaño de 1-2 mm³, se reconoce que las células tumorales necesitan un estroma funcional, una estructura de apoyo que consiste en fibroblasto, células del músculo liso, células endoteliales, proteínas de la matriz extracelular, y factores solubles (Folkman, J., *Semin Oncol*, 2002, 29 (6 Suppl 16), 15-8). Los tumores inducen la formación de tejidos estromales a través de la secreción de factores de crecimiento solubles tales como PDGF y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), los cuales a su vez estimulan la secreción de factores complementarios por células huésped tales como factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos factores estimuladores inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, o angiogénesis, la cual lleva oxígeno y nutrientes al tumor y le permite desarrollarse y proporciona una vía para la metástasis. Se cree que algunas terapias dirigidas a inhibir la formación del estroma, inhibirán el desarrollo de tumores epiteliales a partir de una amplia variedad de tipos histológicos. (George, D. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 Supl 17), 27-33; Shaheen, R.M., *et al.*, *Cancer Res*, 2001, 61 (4), 1464-8; Shaheen, R.M., *et al.* *Cancer Res*, 1999, 59(21), 5412-6). Sin embargo, debido a la naturaleza compleja y los factores de crecimiento múltiple involucrados en el proceso de angiogénesis y avance del tumor, un agente que apunta a una vía simple puede tener eficacia limitada. Es deseable aportar tratamiento contra una cantidad de vía de señalización claves utilizadas por los tumores para inducir la angiogénesis en el estroma huésped. Estos incluyen PDGF, un potente estimulador de formación del estroma (Ostman, A. y C.H. Heldin, *Adv Cancer Res*, 2001, 80, 1-38), FGF, un quimio-atractivo y mitógeno para fibroblastos y células endoteliales, y VEGF, un potente regulador de vascularización.

Un regulador principal de la angiogénesis y la vasculogénesis tanto en el desarrollo embrionario como en las enfermedades dependientes angiogénicas es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; también denominado factor de permeabilidad vascular, VPF). El VEGF representa una familia de isoformas de mitógenos que existen en formas homodiméricas debido al empalme de ARN alternativo. Se informa de que las isoformas de VEGF son específicas para células endoteliales vasculares (para revisiones, ver: Farrara *et al.* *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld *et al.* *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Se informa de que la expresión de VEGF está inducida por hipoxia (Shweiki *et al.* *Nature* 1992, 359, 843), como así también por una variedad de citoquinas y factores de crecimiento, tales como interleuquina-1, interleuquina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante. A la fecha, se ha informado que los miembros de la familia VEGF y de la VEGF se unen a uno o más de las tres tirosina quinasas del receptor de membrana (Mustonen *et al.* *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), el receptor-1 de VEGF (también conocido como flt-1 (tirosina quinasa-1 del tipo fms)), el VEGFR-2 (también conocido como receptor que contiene el dominio inserto de quinasa (KDR); el análogo murino de KDR se conoce como quinasa-1 de hígado fetal (flk-1)), y el VEGFR-3 (también conocido como flt-4). El KDR y el flt-1 han demostrado tener diferentes propiedades de transducción de señal (Waltenberger *et al.* *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park *et al.* *Oncogene* 1995, 10, 135). De este modo, el KDR se somete a una fuerte fosforilación de tirosina dependiente del ligando en células intactas, por lo que el flt-1 muestra una débil respuesta. De este modo, se cree que la unión al KDR es un requerimiento crítico para la inducción del espectro completo de respuestas biológicas mediadas por VEGF.

In vivo, el VEGF tiene una función central en la vasculogénesis, e induce la angiogénesis y la permeabilización de vasos sanguíneos. La expresión del VEGF desregulada contribuye al desarrollo de una cantidad de enfermedades que se caracterizan por los procesos de angiogénesis anormal y/o hiperpermeabilidad. Se cree que la regulación de la cascada de transducción de señal mediada por VEGF por algunos agentes puede aportar un modo útil para el control de procesos de angiogénesis anormal y/o hiperpermeabilidad.

Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) y sus receptores (VEGFR2, VEGFR3) no son sólo reguladores claves de la angiogénesis tumoral sino además de la linfangiogénesis. Los VEGF, VEGF-C y VEGF-D se expresan en la mayoría de los tumores, esencialmente durante los períodos de crecimiento del tumor y, a menudo a niveles sustancialmente aumentados. La expresión de VEGF se estimula por hipoxia, citoquinas, oncogenes tales como *ras*, o por inactivación de los genes supresores del tumor (McMahon, G. *Oncologist* 2000, 5(Suppl. 1), 3-10; McDonald, N.Q.; Hendrickson, W.A. *Cell* 1993, 73, 421-424).

Las actividades biológicas de los VEGFs están mediadas a través de la unión de sus receptores. El VEGFR3 (también denominado Flt-4) se expresa predominantemente sobre el endotelio linfático en tejidos adultos normales. La función del VEGFR3 es necesaria para una nueva formación del vaso linfático, pero no para el mantenimiento de los vasos linfáticos preexistentes. El VEGFR3 además se regula por aumento sobre el endotelio de los vasos sanguíneos en tumores. Recientemente, el VEGF-C y el VEGF-D, ligandos para VEGFR3, han sido identificados como regula-

dores de la linfangiogénesis en mamíferos. La linfangiogénesis inducida por factores linfangiogénicos asociados al tumor podrían promover el crecimiento de nuevos vasos en el tumor, suministrando acceso de las células tumorales a la circulación sistémica. Las células que invaden los vasos linfáticos podrían encontrar su vía en el flujo sanguíneo mediante el ducto torácico. Los estudios de expresión del tumor han permitido una comparación directa de la expresión del VEGF-C, VEGF-D y VEGFR3 con factores clinicopatológicos que se relacionan directamente con la capacidad de los tumores primarios de dispersarse (por ejemplo, implicancia del nodo linfático, invasión linfática, metástasis secundaria, y libre supervivencia de la enfermedad). En muchos casos, estos estudios muestran una correlación estadística entre la expresión de los factores linfangiogénicos y la capacidad de un tumor sólido primario de producir metástasis (Skobe, M. *et al. Nature Med.* 2001, 7(2), 192-198; Stacker, S.A. *et al. Nature Med.* 2001, 7(2), 186-191; Makinen, T. *et al. Nature Med.* 2001, 7(2), 199-205; Mandriota, S.J. *et al. EMBO J.* 2001, 20(4), 672-82; Karpanen, T. *et al. Cancer Res.* 2001, 61(5), 1786-90; Kubo, H. *et al. Blood* 2000, 96(2), 546-53).

La hipoxia parece ser un estímulo importante para la producción de VEGF en células malignas. La activación de la p38MAP quinasa es necesaria para la inducción del VEGF por células tumorales en respuesta a la hipoxia (Blaschke, F. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, 296, 890-896; Shemirani, B. *et al. Oral Oncology* 2002, 38, 251-257). Además de su implicancia en la angiogénesis a través de la regulación de la secreción del VEGF, la p38 MAP quinasa promueve la invasión de células malignas, y la migración de diferentes tipos de tumores a través de la regulación de la actividad de la colagenasa y la expresión del activador del plasminógeno uroquinasa (Laferrriere, J. *et al. J. Biol. Chem.* 2001, 276, 33762-33772; Westermarck, J. *et al. Cancer Res.* 2000, 60, 7156-7162; Huang, S. *et al. J. Biol. Chem.* 2000, 275, 12266-12272; Simon, C. *et al. Exp. Cell Res.* 2001, 271, 344-355). Más aún, el VEGF activa la proteína quinasa regulada por la señal extracelular (ERK) en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) (Yu, Y.; Sato, D. *J. Cell Physiol* 1999, 178, 235-246).

El PDGF es otro regulador clave de la formación estromal que es secretada por muchos tumores de forma parácrina y se cree que promueve el desarrollo de fibroblastos, células del músculo liso y endoteliales, promocionando la formación del estroma y la angiogénesis. El PDGF se identificó originalmente como el producto v-sis oncogén de virus de sarcoma simio (Heldin, C.H., *et al., J Cell Sci Suppl.* 1985, 3, 65-76). El factor de crecimiento se obtiene de dos cadenas de péptidos, referidas como cadenas A o B las cuales comparten 60% de homología en su secuencia de aminoácidos primaria. Las cadenas son disulfuro entrecruzado para formar la proteína madura de 30 kDa compuesta de homo- o heterodímeros ya sean AA, BB o AB. El PDGF se encuentra a altos niveles en plaquetas, y se expresa por células endoteliales y células del músculo liso vascular. Además, la producción de PDGF se regula por aumento en condiciones de oxígeno bajas tales como las halladas en el tejido tumoral débilmente vascularizado (Kourembanas, S., *et al., Kidney Int.* 1997, 51(2), 438-43). El PDGF se une con elevada afinidad al receptor de PDGF, un aminoácido 1106 un receptor de tirosina quinasa de transmembrana de 124 kDa (Heldin, C.H., A. Ostman, y L. Ronnstrand, *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1378(1), 79-113). El PDGFR se halla como cadenas homo o heterodímeros que tienen 30% de homología total en su secuencia de aminoácidos y 64% de homología entre sus dominios de quinasa (Heldin, C.H., *et al., Embo J.* 1988, 7(5), 1387-93). El PDGFR es un miembro de una familia de receptores de tirosina quinasa con dominios de quinasa empalmados que incluye el VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit, y el FLT3. El receptor de PDGF se expresa esencialmente en el fibroblasto, células del músculo liso, y pericitos y en menor grado sobre neuronas, células mesangiales de riñón, células de Leydig y Schwann del sistema nervioso central. Al unirse al receptor, el PDGF induce la dimerización del receptor y se somete a la auto y transfosforilación de residuos de tirosina que aumentan la actividad de la quinasa de los receptores y promueve el reclutamiento de efectores de corriente abajo a través de la activación de los dominios de unión de la proteína de SH2. Una cantidad de moléculas de señalización forman complejos con PDGFR activado incluyendo la PI-3-quinasa, fosfolipasa C-gamma, src y GAP (proteína que activa la GTPasa para p21-ras) (Soskic, V., *et al. Biochemistry*, 1999, 38(6), 1757-64). A través de la activación de la PI-3-quinasa, el PDGF activa la trayectoria de la señalización de Rho induciendo la motilidad y migración celular, y a través de la activación de GAP, induce la mitogénesis a través de la activación del p21-ras y la trayectoria de señalización MAPK.

En los adultos, se cree que la principal función del PDGF consiste en facilitar y aumentar la proporción de cicatrización de heridas y mantener la homeostasis de los vasos sanguíneos (Baker, E.A. & D.J. Leaper, *Wound Repair Regen.* 2000, 8(5), 392-8; Yu, J., A. Moon, y H.R. Kim, *Biochem Biophys Res Commun.* 2001, 282(3), 697-700). El PDGF se halla a concentraciones elevadas en plaquetas y es un potente quimioatrayente para el fibroblasto, células del músculo liso, neutrófilos y macrófagos. Además de su función en la cicatrización de heridas, el PDGF es conocido por mantener la homeostasis vascular. Durante el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos, el PDGF recluta pericitos y células del músculo liso que son necesarias para la integridad muscular de los vasos. Se cree que el PDGF tienen una función similar durante la neovascularización. Como parte de su función en la angiogénesis, el PDGF controla presión del fluido intersticial, regulando la permeabilidad de los vasos a través de su regulación de la interacción entre las células de tejido conectivo y la matriz extracelular. Al inhibir la actividad del PDGF puede disminuir la presión intersticial y facilitar el flujo de citotóxicos en tumores que mejoran la eficacia antitumoral de estos agentes (Pietras, K., *et al. Cancer Res.* 2002, 62(19), 5476-84; Pietras, K., *et al. Cancer Res.* 2001, 61(7), 2929-34).

El PDGF puede promover el crecimiento del tumor a través de la estimulación parácrina o autócrina de los receptores de PDGFR sobre células estromales o células tumorales directamente, o a través de la amplificación del receptor o activación del receptor por recombinación. El PDGF sobreexpresado puede transformar las células del melanoma humano y los queratinocitos (Forsberg, K., *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1993, 90(2), 393-7; Skobe, M. & N.E. Fusenig, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998, 95(3), 1050-5), dos tipos de células que no expresan los receptores de PDGF, presumiblemente por el efecto directo del PDGF sobre la formación del estroma y la inducción de la angiogénesis.

Esta estimulación parácrina del estroma tumoral además se observa en carcinomas del colon, pulmón, pecho y próstata (Bhardwaj, B., *et al. Clin Cancer Res*, 1996, 2(4), 773-82; Nakanishi, K., *et al. Mod Pathol*, 1997, 10(4), 341-7; Sundberg, C., *et al. Am J Pathol*, 1997, 151(2), 479-92; Lindmark, G., *et al. Lab Invest*, 1993, 69(6), 682-9; Vignaud, J.M., *et al. Cancer Res*, 1994, 54(20), 5455-63) donde los tumores expresan el PDGF, pero no el receptor. La estimulación autócrina del crecimiento de célula tumoral, donde una gran fracción de tumores analizados expresan tanto el PDGF del ligando como el receptor, se ha reportado en glioblastomas (Fleming, T.P., *et al. Cancer Res*, 1992, 52(16), 4550-3), sarcomas del tejido blando (Wang, J., M.D. Coltrera, y A.M. Gown, *Cancer Res*, 1994, 54(2), 560-4) y cánceres de ovario (Henriksen, R., *et al. Cancer Res*, 1993, 53(19), 4550-4), próstata (Fudge, K., C.Y. Wang, y M.E. Stearns, *Mod Pathol*, 1994, 7(5), 549-54), páncreas (Funa, K., *et al. Cancer Res*, 1990, 50(3), 748-53) y pulmón (Antoniades, H.N., *et al., Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(9), 3942-6). En menor medida se halló activación independiente del ligando del receptor pero se ha informado en leucemia mielomonocítica crónica (CMML, en inglés) donde el evento de translocación cromosómica forma una proteína de fusión entre el TEL del factor de transcripción de tipo Ets y el receptor de PDGF. Además, las mutaciones activas en el PDGFR han sido halladas en los tumores estromales gastrointestinales en los cuales la activación de c-Kit no está involucrada (Heinrich, M.C., *et al., Science*, 2003, 9, 9).

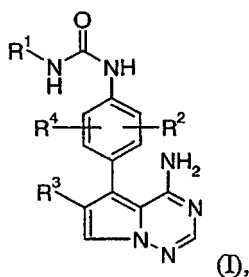
Ciertos inhibidores de PDGFR interferirán con el desarrollo estromal del tumor y se cree que inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis.

La unión entre la actividad en los ensayos de proliferación celular del tumor *in vitro* y la actividad antitumoral en el estado clínico ha sido bien establecida en la técnica. Por ejemplo la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini *et al. Stem Cells* 1993, 11(6), 528-35), taxotere (Bissery *et al. Anti Cancer Drugs* 1995, 6(3), 339), y los inhibidores de topoisomerasa (Edelman *et al. Cancer Chemother*).

Las células protegen su ADN adoptando un complejo de orden más elevado denominado cromatina. La condensación de cromatina es evidente durante la mitosis y la muerte celular inducida por apoptosis mientras que la descondensación de cromatina es necesaria para la replicación, reparación, recombinación y transcripción. Las histonas están entre algunas de las proteínas de unión al ADN que están involucradas en la regulación de condensación del ADN; y las modificaciones postranslacionales de las colas de la histona cumplen una función crítica en la condensación/descondensación dinámica que se produce durante el ciclo celular. La fosforilación de las colas de la histona H3 está involucrada en la transcripción y división celular (Prigent *et al. J. Cell Science* 2003, 116, 3677). Se ha informado que una cantidad de proteína quinasas fosforilan la histona h3 y estas quinasas funcionan tanto como transducción de señal como quinasas mitóticas.

Los derivados de pirolotriazina han sido descritos como poseedores de una actividad inhibidora de quinasa en la Solicitud de patente US n° 10/289.010, patente US n°. 6.670.357, WO 2001/19828, WO 2003/042172, WO 2004/009542, WO 2004/009601, WO 2004/009784 y WO 2004/013145.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

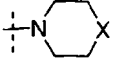


en la que

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por arilo, bencilo, y heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 halógeno, 0 o 1 heterociclilo, o 0 o 1 (C₁-C₃)alcoxi, en donde
- alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),
- alcoxi (C₁-C₃), en donde alcoxi (C₁-C₃) pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilamino (C₁-C₃),
- halógeno,
- trifluorometilo,

ES 2 342 722 T3

- trifluorometoxi,
- (C₃-C₆)cicloalquilo,
- 5 • fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno,
- 10 •  , en donde X CH₂, O, S o NR¹⁻¹, y en donde R¹⁻¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
- nitro,
- ciano,
- 15 • (C₁-C₃)alquiltio,
- trifluorometiltio,
- 20 • alquil (C₁-C₃)-carbonilo,
- alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, y
- 25 • fenoxi, en donde fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometoxi, y halógeno,
- y
- en donde bencilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de halógeno, (C₁-C₃)alquilo, y
- 30 (C₁-C₃)alcoxi;
- R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);
- R³ se selecciona de entre el grupo constituido por
- 35 • carboxilo,
- formilo,
- 40 • alquil-(C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), y heterociclo,
- cicloalquil-(C₃-C₆)-carbonilo,
- 45 • alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de amino, y (C₁-C₆) alcoxycarbonilo,
- aminocarbonilo,
- 50 • alquilamino-(C₁-C₆)-carbonilo, en donde alquilamino-(C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno, amino, alquilamino (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, alquiltio (C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilamino, y metilsulfonilo, y en donde alquilamino-(C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido
- 55 con 0 o 1 alquilo (C₁-C₆), y en donde alquilamino-(C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 fenilo, en donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 halógeno, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆),
- heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino, alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo, o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino o alquilamino (C₁-C₆),
- 60 • alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
- 65 a) hidroxilo,
- b) amino,

ES 2 342 722 T3

- c) alquilamino (C_1-C_6), en donde alquilamino (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio, y metilsulfonilo,
- d) arilamino, en donde arilamino puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), y trifluorometilo,
- e) heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 hidroxilo, metoxi o piridilo,
- f) imidazolilo,
- g) piridilamino,
- h) alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo, en donde heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C_1-C_6),
- i) alcoxi (C_1-C_3)-alcoxi (C_2-C_3), y
- j) alcoxi- (C_1-C_6) -carbonilo,
- k) cicloalquilo (C_3-C_6),
- l) ciano,
- alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C_1-C_6), y heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 alquilo (C_1-C_6),
- cicloalquilamino- (C_3-C_6) -carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_3),
- ciano,
- heteroarilo, en donde heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de entre el grupo constituido por
 - a) alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógeno, 0 o 1 heterociclilo, 0 o 1 alquilamino, o 0 o 1 hidroxilo o metoxi,
 - b) halógeno,
 - c) amino,
 - d) alquilamino,
 - e) alcoxi- (C_1-C_6) -carbonilo, y
 - f) cicloalquilo (C_3-C_6),
- heteroarilocarbonilo, el cual puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y halógeno,
- heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6) y alcoxi- (C_1-C_6) -carbonilo; y
- R^4 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y halógeno; o su sal farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y a sus mezclas respectivas. Tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden separar en constituyentes unitarios de forma estereoisomérica de manera conocida.

La invención además se refiere a tautómeros de los compuestos, dependiendo de la estructura de los compuestos.

Una sal en el contexto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la invención.

Las sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos (I) incluyen sales de adición de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos (I) incluyen además sales de bases habituales, tales como por ejemplo sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

Solvatos en el contexto de la presente invención son aquellas formas de los compuestos que coordinan con las moléculas de solvente para formar un complejo en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma específica de solvatos, donde la coordinación es con agua.

En el contexto de la presente invención los sustituyentes tienen los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario:

Alquilo representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene en general 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono, que representan a modo ilustrativo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alcoxi en general representa un radical hidrocarbonado de cadena recta o ramificada que tiene en general 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono y unidos mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos no limitativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi. Los términos "alcoxi" y "alquiloxi" se pueden utilizar como sinónimos.

Alquilamino representa un radical amino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes de alquilo que representan a manera ilustrativa metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *ter*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropilo-*N*-*n*-propilamino, *N*-*t*-butilo-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexilo-*N*-metilamino.

Alquiltio en general representa un radical hidrocarbonado de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y unidos mediante un átomo de azufre. Ejemplos no-limitantes incluyen metiltio y etiltio.

Arilamino representa un radical amino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes de arilo, que representan a modo ilustrativo fenilamino.

Aminoalquilo representa un radical alquilo radical sustituido con un grupo amino. Ejemplos no-limitantes incluyen aminometilo y aminoetilo.

Aminocarbonilo representa un grupo amida libre.

Alquilcarbonilo representa un grupo carbonilo que tienen un sustituyente alquilo. Ejemplos no-limitantes incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilopropanoilo, y hexanoilo.

Alquilaminocarbonilo representa un radical aminocarbonilo (amida libre) que tiene uno o dos (seleccionados independientemente) sustituyentes de alquilo, que representan a modo ilustrativo metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *ter*-butilaminocarbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo, *n*-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropilo-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-*t*-butilo-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentilaminocarbonilo y *N*-*n*-hexilo-*N*-metilaminocarbonilo.

Alcoxycarbonilo representa un grupo carbonilo que tiene un sustituyente alcoxi. Representa a modo ilustrativo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *ter*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo y *n*-hexoxycarbonilo.

Cicloalquilo representa un radical cicloalquilo monocíclico que tiene en general 3 a 8 o 5 a 7 átomos de carbono, que representan a modo ilustrativo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Arilo representa un radical carbocíclico mono- a bicíclico, el cual es aromático por lo menos en un anillo, que tiene en general 6 a 10 átomos de carbono, que representan a modo ilustrativo fenilo y naftilo.

Heteroarilo representa radical mono- o bicíclico radical que tiene en general 5 a 10 o 5 o 6 átomos de anillo y hasta 5, en otra forma de realización hasta 4 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual es aromático por lo menos en un anillo. Puede estar unido mediante un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. Si representa un biciclo, donde un anillo es aromático y el otro no lo es, puede unirse a

cualquier anillo. Ejemplos ilustrativos son tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,3-benzodioxinilo, 1,4-benzodioxinilo, o benzodioxolilo.

Heteroarilocarbonilo representa un residuo heteroarilo unido mediante un átomo de carbono de carbonilo.

Heterociclilo representa un radical mono- o bicíclico, en otra forma de realización monocíclico, no-aromático, es decir saturado o parcialmente insaturado radical que tiene en general 4 a 10 o 5 a 8 átomos de anillo y hasta 3, en otra forma de realización hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, CO, SO y SO₂. Si es bicíclico, puede ser un biciclo fusionado o espiro-conectado. Puede estar unido mediante un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos ilustrativos son tetrahidrofuran-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo.

Heterociclicarbonilo representa un residuo de heterociclilo unido mediante un átomo de carbono de carbonilo.

Metilsulfonilo representa un residuo -S(O)₂CH₃.

Halógeno o halo representa un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por fluoro, cloro, bromo y yodo, en otra forma de realización fluoro y cloro.

Alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃) representa un grupo de alcoxi de 2 a 3 carbonos sustituido en la posición 2 o 3 con un grupo alcoxi de 1 a 3 carbonos, que representan a modo ilustrativo 2-metoxietoxi (CH₃-O-CH₂CH₂-O-), 3-etoxipropoxi (CH₃CH₂-O-CH₂CH₂CH₂-O-), 2-metoxipropoxi (CH₃-O(CH₃)CHCH₂-O-), 2-isopropoxietoxi (CH₃(CH₃)CH-O-CH₂CH₂-O-) 2-metoxi-1-metiloetoxi (CH₃OCH₂(CH₃)CH-O-) o 3-propoxietoxi, (CH₃CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-).

Cicloalquilamino(C₃-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₃) representa un radical aminocarbonilo (amida libre) que tiene un (seleccionados independientemente) sustituyente de cicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo (C₁-C₃) e independientemente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible con 1 o 2 grupos alquilo (C₁-C₃), que representan a modo ilustrativo *N*-ciclopropilaminocarbonilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-(2-metilciclopropil)aminocarbonilo, *N*-ciclobutilaminocarbonilo, *N*-(2,2-dimetil)-ciclopropilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, *N*-(3-etilciclopentil)-aminocarbonilo, *N*-ciclohexilaminocarbonilo, *N*-ciclohexil-*N*-etilaminocarbonilo, *N*-(3-propilciclohexilo)aminocarbonilo, y *N*-(4,4-dimetilciclohexil)aminocarbonilo.

Un símbolo * próximo a un enlace denota el punto de unión en la molécula. Alternativamente, una línea de puntos (---) denota un enlace mediante un radical que está unido al resto de la molécula.

Cuando prefijos tales como (C₁-C₄) se utilizan antes de los sustituyentes, significa que indican la cantidad de átomos de carbono, por ejemplo 1 a 4 en caso de (C₁-C₄).

Cuando más de un sustituyente se selecciona de un grupo, la selección puede ser independiente una de otra. A menos que se indique una cantidad máxima de sustituyentes, la sustitución puede tener lugar hasta la cantidad máxima de loci de sustitución disponibles, por ejemplo, en caso de halogenación al nivel perhalo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo,

en donde fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógeno, 0 o 1 pirrolidinilo, 0 o 1 morfolinilo, o 0 o 1 alcoxi (C₁-C₃) en donde

alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),

- alcoxi (C₁-C₃), en donde alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),
- halógeno,
- trifluorometilo,
- trifluorometoxi,
- cicloalquilo (C₃-C₆),

ES 2 342 722 T3

- fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno,

- trifluorometilitio;

5 R^2 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4);

R^3 se selecciona de entre el grupo constituido por

- carboxilo,
- formilo,
- alquil(C_1-C_6)carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), y heterociclo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo,
- cicloalquil(C_3-C_6)carbonilo,
- alcoxi(C_1-C_6)carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos seleccionados de amino, y alcoxi(C_1-C_6)carbonilo,
- aminocarbonilo,
- alquilamino(C_1-C_6)carbonilo, en donde alquilamino(C_1-C_6)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, amino, alquilamino (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquiltio (C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, y metilsulfonilo, y en donde alquilamino(C_1-C_6)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 hidroxilo o 0 o 1 heterociclilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C_1-C_6), y en donde alquilamino(C_1-C_6)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 fenilo, en donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 halógeno o alquilo (C_1-C_6),
- heterociclicarbonilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino, alquilamino (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino o alquilamino (C_1-C_6),
- alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
 - a) hidroxilo,
 - b) amino,
 - c) alquilamino (C_1-C_6), en donde alquilamino (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio, y metilsulfonilo,
 - e) heterociclilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1 o 2 alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1 o 2 hidroxilo, metoxi o piridilo,
 - f) imidazolilo,
 - h) alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C_1-C_6),
 - i) alcoxi (C_1-C_3)-alcoxi (C_2-C_3), y
 - j) alcoxi(C_1-C_6)carbonilo,
 - k) cicloalquilo (C_3-C_6),
 - l) ciano,
- cicloalquilamino(C_3-C_6)carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_3),
- ciano,

ES 2 342 722 T3

- heteroarilo, en donde heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de entre el grupo constituido por

a) (C₁-C₆)alquilo, en donde (C₁-C₆)alquilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógeno, 0 o 1 heterociclilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, 0 o 1 alquilamino, o 0 o 1 hidroxilo o metoxi,

b) halógeno,

e) alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, y

f) cicloalquilo (C₃-C₆),

- heteroarilocarbonilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo,

- heterociclilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)carbonilo; y

R⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, y pirimidinilo,

en donde fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, y pirimidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógeno,
- alcoxi (C₁-C₃), en donde alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),
- halógeno,
- trifluorometilo,
- trifluorometoxi,
- ciclopropilo,
- fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno;

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro y cloro;

R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo,
- ciclopropilcarbonilo,
- aminocarbonilo,
- alquilamino(C₁-C₆)carbonilo, en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno, amino, alquilamino (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, alquiltio (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino, y metilsulfonilo, y en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 hidroxilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en donde piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C₁-C₆), y en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 fenilo, en donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 halógeno o alquilo (C₁-C₆),
- heterociclicarbonilo seleccionado de piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo, opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino, alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino o alquilamino (C₁-C₆),

ES 2 342 722 T3

- alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

a) hidroxilo,

c) alquilamino (C_1-C_6), en donde alquilamino (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, alquilamino, y metoxi,

e) piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en donde piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo pueden estar sustituidos con 0, 1 o 2 alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1 o 2 hidroxilo o metoxi,

f) imidazolilo,

h) alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C_1-C_6),

i) alcoxi (C_1-C_3)-alcoxi (C_2-C_3), y

j) alcoxi(C_1-C_6)carbonilo,

k) cicloalquilo (C_3-C_6),

l) ciano,

- cicloalquilamino(C_3-C_6)carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_3),

- ciano,

- pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, imidazolilo o pirimidinilo, en donde pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, imidazolilo o pirimidinilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de entre el grupo constituido por

a) alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógeno, 0 o 1 alquilamino, o 0 o 1 metoxi,

b) halógeno, y

f) cicloalquilo (C_3-C_6),

- pirazolilocarbonilo, oxazolilocarbonilo, isoxazolilocarbonilo, tiazolilocarbonilo, piridinilcarbonilo o pirimidinilcarbonilo; y

R^4 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde

R^1 se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo monocíclico,

en donde arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C_1-C_4), en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógeno, 0 o 1 pirrolidinilo o morfolinilo, o 0 o 1 (C_1-C_3)alcoxi en donde

(C_1-C_3)alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C_1-C_3),

- alcoxi (C_1-C_3), en donde alcoxi (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C_1-C_3),

- halógeno,

- trifluorometilo,

- trifluorometoxi,

ES 2 342 722 T3

- cicloalquilo (C₃-C₆),
- (C₁-C₃)alquiltio, y
- 5 • fenoxi, en donde fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometoxi, y halógeno,

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

10 R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- carboxilo,
- 15 • alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), y heterociclo,
- cicloalquil(C₃-C₆)carbonilo,
- alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- 20 • aminocarbonilo,
- alquilamino(C₁-C₆)carbonilo, en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno, alquilamino (C₁-C₆), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆), y en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C₁-C₆), y en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 fenilo, en donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 halógeno, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆),
- 25 • heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino, alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo, o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 amino o alquilamino (C₁-C₆),
- 30 • alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
- 35 a) hidroxilo,
- c) alquilamino (C₁-C₆), en donde alquilamino (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio, y metilsulfonilo,
- 40 e) heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1 o 2 alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1 o 2 hidroxilo, metoxi o piridilo,
- 45 f) imidazolilo,
- h) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo, en donde heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 alquilo (C₁-C₆),
- 50 i) alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), y
- j) alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- 55 k) cicloalquilo (C₃-C₆),
- cicloalquilamino(C₃-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₃),
- heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de entre el grupo constituido por
- 60 g) alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógeno, 0 o 1 heterociclilo, 0 o 1 alquilamino, o 0 o 1 hidroxilo o metoxi,
- 65 h) halógeno,
- i) amino,

- j) alquilamino,
- k) alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, y

l) cicloalquilo (C₃-C₆),

- heteroarilcarbonilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo,
- heterociclicarbonilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde heterociclico puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆)carbonilo; y

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, y pirimidinilo,

en donde fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, y pirimidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógeno,
- alcoxi (C₁-C₃),
- halógeno,
- trifluorometilo, y
- fenoxi, en donde fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo, alcoxi (C₁-C₆), trifluorometoxi, y halógeno;

R² es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo o metoxi;

R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- alquilamino(C₁-C₆)carbonilo, en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, y
- cicloalquilamino(C₃-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con (C₁-C₃)alquilo,
- piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo; y

R⁴ es hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo, pirazolilo, tiazolilo,

- metilo, etilo, propilo o butilo, en donde metilo, etilo, propilo o butilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 fluoro o cloro,
- cluoro o cloro,
- trifluorometilo, y
- fenoxi, en donde fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo o butilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, fluoro y cloro;

R² es hidrógeno;

ES 2 342 722 T3

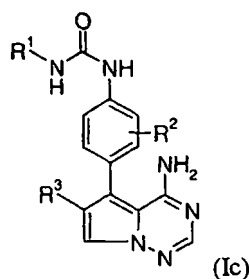
R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo o butoxycarbonilo,
- alquilamino(C₁-C₄)carbonilo, en donde alquilamino(C₁-C₄)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 fluoro, y
- ciclopropilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo o propilo,
- pirrolidinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo; y

R⁴ es hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic)

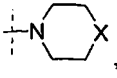


en la cual

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por arilo, bencilo, y heteroarilo,

en donde arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógeno, 0 o 1 pirrolidinilo, 0 o 1 morfolinilo, o 0 o 1 alcoxi (C₁-C₃) en donde alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),
- alcoxi (C₁-C₃), en donde alcoxi (C₁-C₃) pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilamino (C₁-C₃),
- halógeno,
- trifluorometilo,
- trifluorometoxi,
- cicloalquilo (C₃-C₆),
- fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno,

- , en donde X es CH₂, O, S o NR¹⁻¹, y en donde R¹⁻¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

- nitro,
- ciano,
- alquiltio (C₁-C₃),
- trifluorometiltio,

- alquil(C₁-C₃)carbonilo,
- alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, y
- fenoxi

y

en donde bencilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₃), y alcoxi (C₁-C₃);

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo y alcoxi;

R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

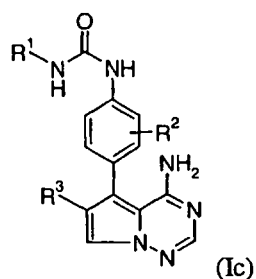
- carboxilo,
- formilo,
- alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 flúor,
- alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- aminocarbonilo,
- alquilamino(C₁-C₆)carbonilo, en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, y metilsulfonilo, y en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar sustituido con 0 o 1 hidroxilo o 0 o 1 heterociclilo,
- heterociclicarbonilo,
- alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
 - a) hidroxilo,
 - b) amino,
 - c) alquilamino (C₁-C₆), en donde alquilamino (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio, y metilsulfonilo,
 - d) arilamino, en donde arilamino puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), y trifluorometilo,
 - e) heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1 o 2 alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1 o 2 metoxi o piridilo,
 - f) imidazolilo,
 - g) piridilamino,
 - h) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro,
 - i) alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), y
 - j) alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por amino, (C₁-C₆)alquilamino, y heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 alquilo (C₁-C₆);
- cicloalquilamino(C₃-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₃),
- ciano, y

ES 2 342 722 T3

- heteroarilo en donde heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de entre el grupo constituido por

- alquilo (C_1-C_6), en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógeno, 0 o 1 heterociclilo, 0 o 1 alquilamino, o 0 o 1 metoxi,
 - halógeno,
 - amino, y
 - alquilamino;
- o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



en donde

R^1 se selecciona de entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo,

donde arilo y heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

alquilo (C_1-C_4),

alcoxi (C_1-C_3),

halógeno,

trifluorometilo,

trifluorometoxi,

cicloalquilo (C_3-C_6),

fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 halógeno, y

, en donde X es CH_2 , O, S o NR^{1-1} ; y en donde R^{1-1} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

R^2 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo y alcoxi;

R^3 se selecciona de entre el grupo constituido por carboxilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aminocarbonilo, alquilamino (C_1-C_6)carbonilo, y heterociclilcarbonilo,

en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi y metilsulfonilo, o

5 R³ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por hidroxilo, amino, alquilamino (C₁-C₆), arilamino, heterociclilo, piridilo, y piridilamino,

10 en donde alquilamino (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio, y metilsulfonilo, y en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 metoxi o piridilo,

15 y en donde arilamino puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), y trifluorometilo, o

R³ es alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C₁-C₆), y heterociclilo, en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 alquilo (C₁-C₆);

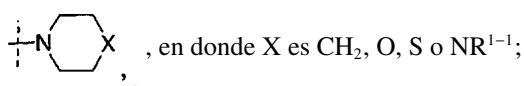
20 o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I),

25 en donde

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo mono- o bicíclico que contiene 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo y hasta 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

30 en donde fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo opcionalmente sustituido con trifluorometilo, y



40 en donde R¹⁻¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, y metoxi;

45 R³ se selecciona de entre el grupo constituido por carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, aminocarbonilo, y alquilamino(C₁-C₆)carbonilo,

50 en donde alquilamino(C₁-C₆)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi y metilsulfonilo, o

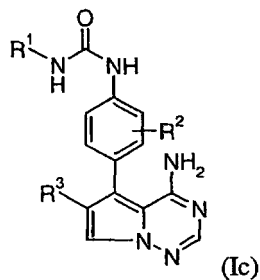
R³ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con amino, alquilamino (C₁-C₆), piridilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

55 en donde alquilamino (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi y metilsulfonilo, y en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0 o 1 metoxi o piridilo, o

60 R³ es alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C₁-C₆), y un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 alquilo (C₁-C₆);

65 o su sal farmacéuticamente aceptable.

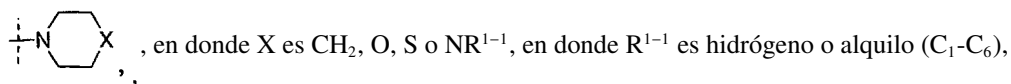
En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic),



en la cual

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por

- fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halo, alquilo (C₁-C₄), OCF₃, CF₃, y

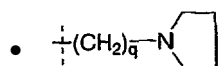
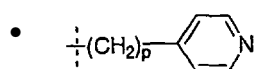
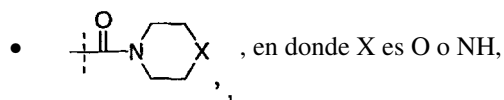
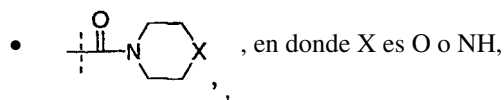


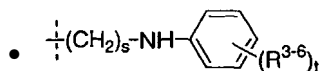
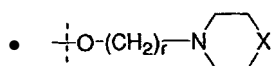
- piridilo opcionalmente sustituido con CF₃,
- pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de
- alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), y fenilo opcionalmente sustituido con CF₃,
- isoxazolilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄),
- pirimid-4-ilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₃)
- indazolilo, opcionalmente sustituido en N con alquilo (C₁-C₄);

R² es hidrógeno;

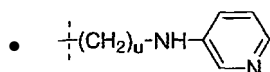
R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- CO₂R³⁻¹
- CONR³⁻²R³⁻³
- -(CH₂)_mNR³⁻⁴R³⁻⁵





y



m es 1,2 ó 3

n es 1,2 ó 3;

p es 1,2 ó 3;

q es 2 ó 3;

r es 2 ó 3

s es 1, 2 ó 3;

t es 0, 1 ó 2;

u es 1,2 ó 3;

R^{3-1} es H o alquilo (C_1-C_6);

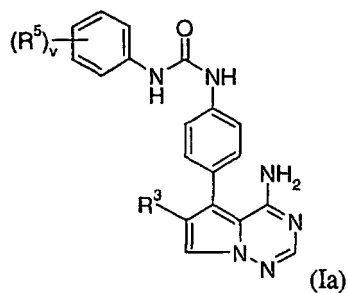
R^{3-2} y R^{3-3} están independientemente seleccionados de H y alquilo (C_1-C_6);

R^{3-4} y R^{3-5} están independientemente seleccionados de H y alquilo (C_1-C_6);

R^{3-6} es CF_3 , alcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4);

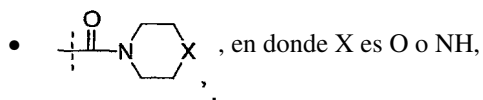
o su sal farmacéuticamente aceptable.

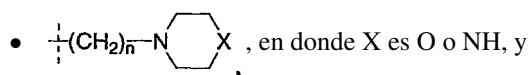
En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia),



en donde

R^3 se selecciona de entre el grupo constituido por





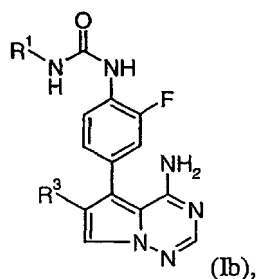
- aminocarbonilo o alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) carbonilo sustituido según se describió anteriormente;
- n es 1,2,o 3;

R^5 se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y morfolino; y

v es 0, 1 o 2;

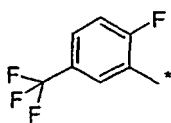
o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ib),



o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic), en donde R^1 representa



En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic), en donde R^3 representa etoxicarbonilo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ic), en donde R^3 es alquilamino($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo,

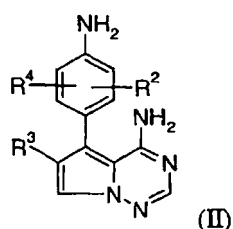
en donde alquilamino($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi y metilsulfonilo, y en donde arilamino puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 metoxi o trifluorometilo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto según se describe como Ejemplo Operativo en la sección Ejemplos de la presente solicitud.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto capaz de ser metabolizado o hidrolizado a un compuesto de fórmula (I) en condiciones fisiológicas. Esto incluye por ejemplo derivados de ester y amida (el cual puede ser hidrolizado a los respectivos ácidos, alcoholes y aminas) como así también ortoesteres

y ésteres animales (los cuales se pueden hidrolizar a los respectivos ácidos), acetales y hemiacetales (los cuales se pueden hidrolizar a los respectivos derivados ceto, por ejemplo el grupo oxo del resto del anillo de 4-oxopirimidina).

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), en la cual un compuesto de fórmula (II)



en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado indicado anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de isocianato de fórmula (III)

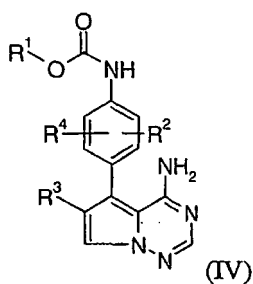


o con un carbamato de fórmula (VI)



en donde R^1 tiene el significado indicado anteriormente; o

un compuesto de fórmula (IV)



en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado indicado anteriormente, se hace reaccionar con una amina de fórmula (V)



en donde R^1 tiene el significado indicado anteriormente.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes esquemas de síntesis. A menos que se especifique lo contrario, los portadores sustituyentes tales como R^1 a R^3 tienen el significado indicado anteriormente.

Los métodos para preparar pirrolotriazinas además se revelan en la solicitud de patente US publicada nº 10/289.010 (Publicación No. US 2003-0186982 A1), patente US nº 6.670.357 (Solicitud US nº 10/036,293), como así también los documentos WO 2003/042172, WO 2004/009542, WO 2004/009601, WO 2004/009784 y WO 2004/013145.

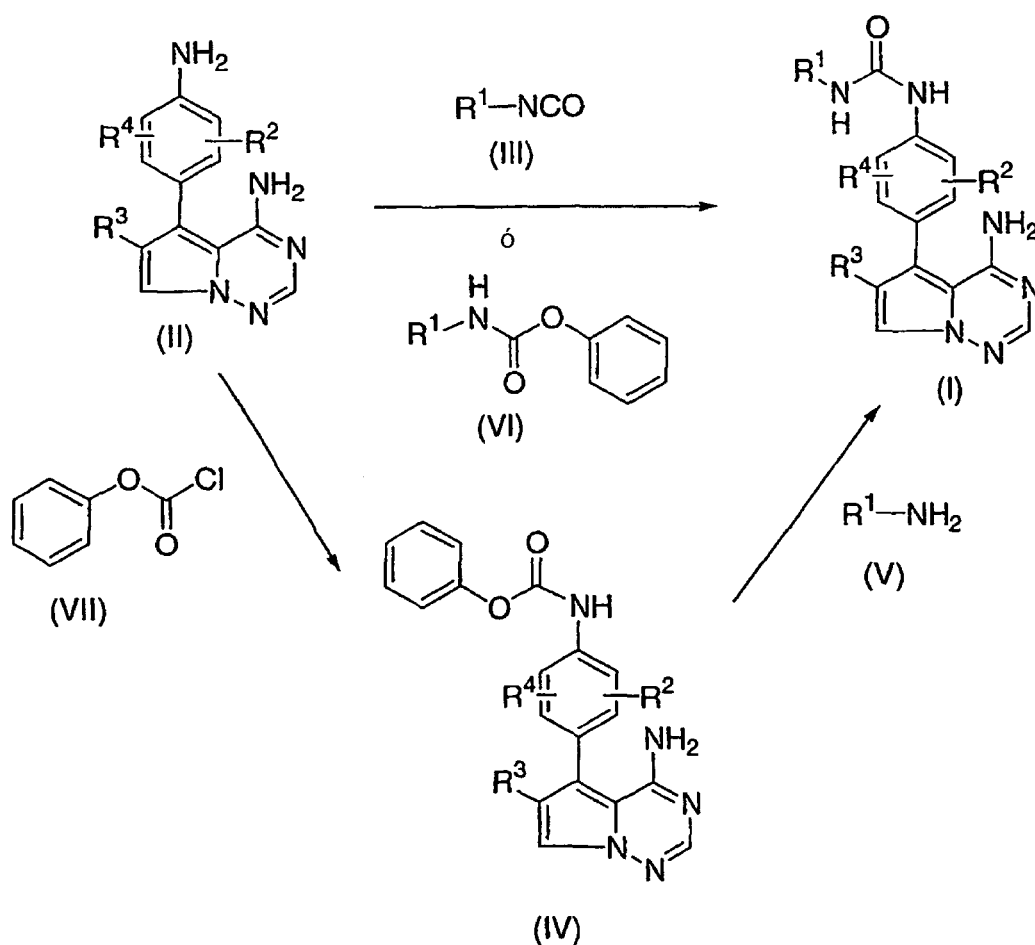
5

Métodos generales para la preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención de Fórmula (I) se pueden preparar de manera conveniente a partir de los correspondientes compuestos de amino de Fórmula (II) por medios directos según se describe en los Esquemas de Reacción a continuación o por medio bien conocidos por los expertos en la materia. En estos Esquemas de Reacción, a menos que se defina específicamente lo contrario, los significados de R^1 - R^3 , R^{3-2} , R^{3-3} , R^{3-4} , R^4 y r son idénticos a los descritos anteriormente.

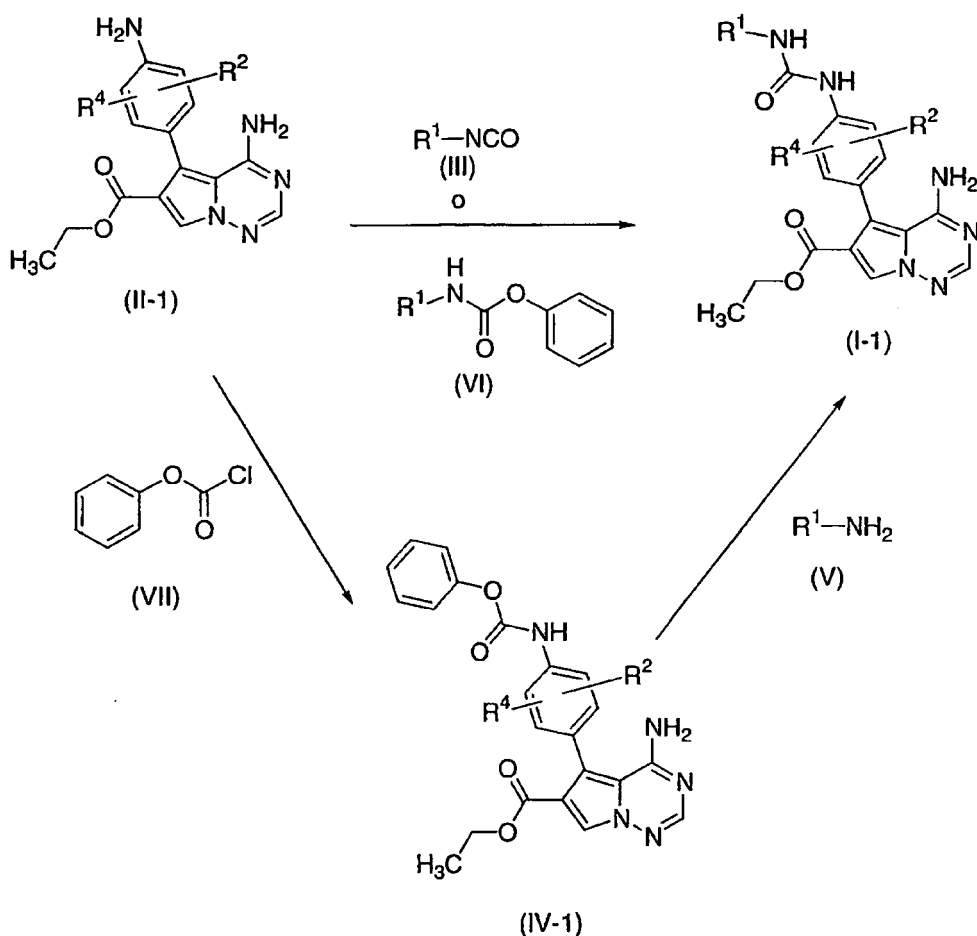
El Esquema de reacción 1 ilustra el método general para preparar compuestos de Fórmula (I) a partir de los correspondientes compuestos de amino de Fórmula (II) mediante métodos estándar de formación de urea. En este esquema, un compuesto de Fórmula (II) se deja reaccionar con, ya sea un isocianato de Fórmula (III), o más preferentemente un carbamato de Fórmula (VI), en general en un solvente inerte, para dar el compuesto de Fórmula (I) directamente. Alternativamente, la amina de Fórmula (II) se puede tratar primero con un cloroformiato de Fórmula (VII), en un solvente inerte, para dar un intermediario carbamato de Fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) luego se deja reaccionar con una amina de Fórmula (V), en un solvente inerte, para dar un compuesto de Fórmula (I).

Esquema de reacción 1



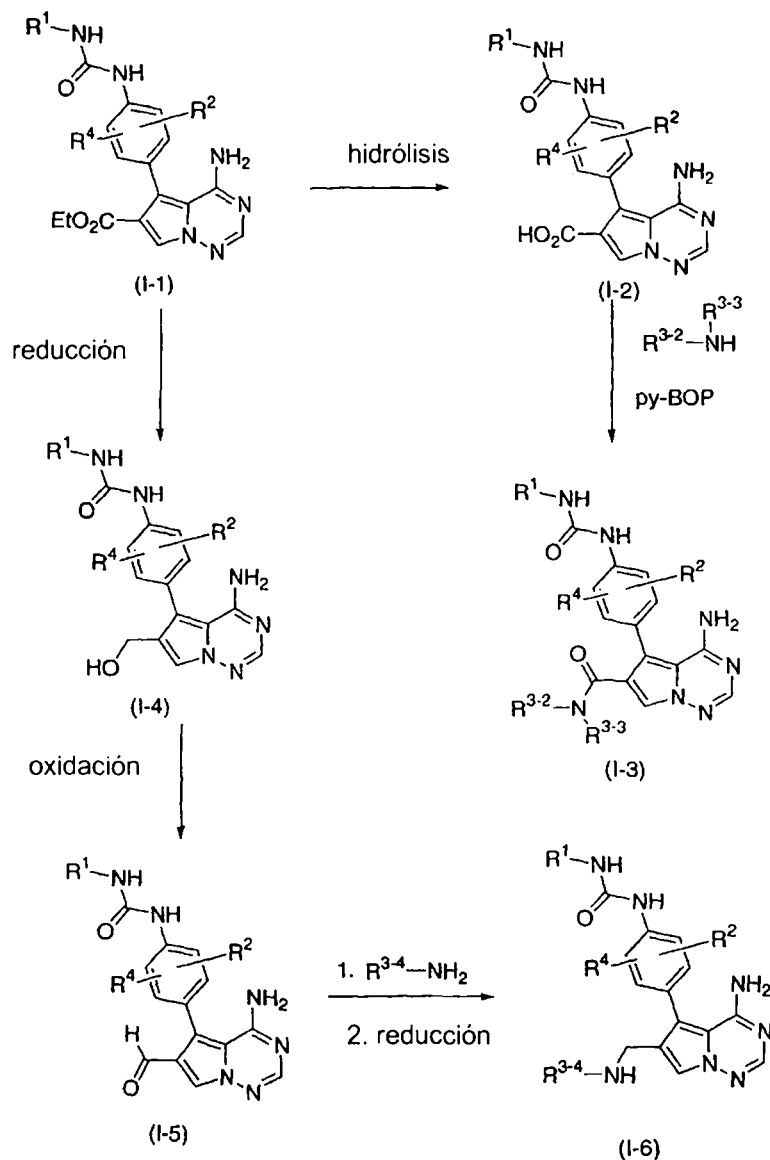
Un ejemplo más específico del método del Esquema de reacción 1 se ilustra en el Esquema de Reacción 2 a continuación. En este esquema, la amina de Fórmula (II-1) [Fórmula (II), donde R^3 es CO_2Et], se utiliza como material de partida, haciéndola reaccionar con un isocianato ((III), carbamato (VI), o en una secuencia de dos etapas utilizando (VII) seguido de (V), para dar el compuesto de Fórmula (I-1) [Fórmula (I) donde R^3 es CO_2Et]. El compuesto de fórmula (I-1) luego se puede utilizar como material de partida para preparar otros compuestos de Fórmula (I) según se muestra, por ejemplo, en el Esquema de reacción 3 a continuación.

Esquema de reacción 2



El Esquema de reacción 3 ilustra la preparación de compuestos de Fórmula (I) en la cual R^3 es una variedad de sustituyentes, partiendo del compuesto de Fórmula (I-1) en la cual R^3 es CO_2Et . Por ejemplo, la hidrólisis de (I-1), en ya sea una base acuosa o ácido, da el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (I-2). El acoplamiento de este ácido con una amina de Fórmula (R^{3-2})(R^{3-3}) NH da los compuestos de amida de Fórmula (I-3).

La reducción del ester de la fórmula (I-1) con un agente reductor tal como DIBAL, da el alcohol de Fórmula (I-4). La oxidación del alcohol por medios estándar tal como el Dess-Martin periodinano da el aldehído de Fórmula (I-5). La conversión del aldehído en un compuesto de amina de Fórmula (I-6) se logra mediante una secuencia de aminación reductora. En esta secuencia, una amina primaria de Fórmula $\text{R}^{3-4}-\text{NH}_2$ se agrega al compuesto de Fórmula (I-5) en presencia de ácido acético, y el compuesto intermediario de imina no se aísla pero se reduce selectivamente con un reactivo tal como triacetoxiborohidruro de sodio para dar la amina de Fórmula (I-6).

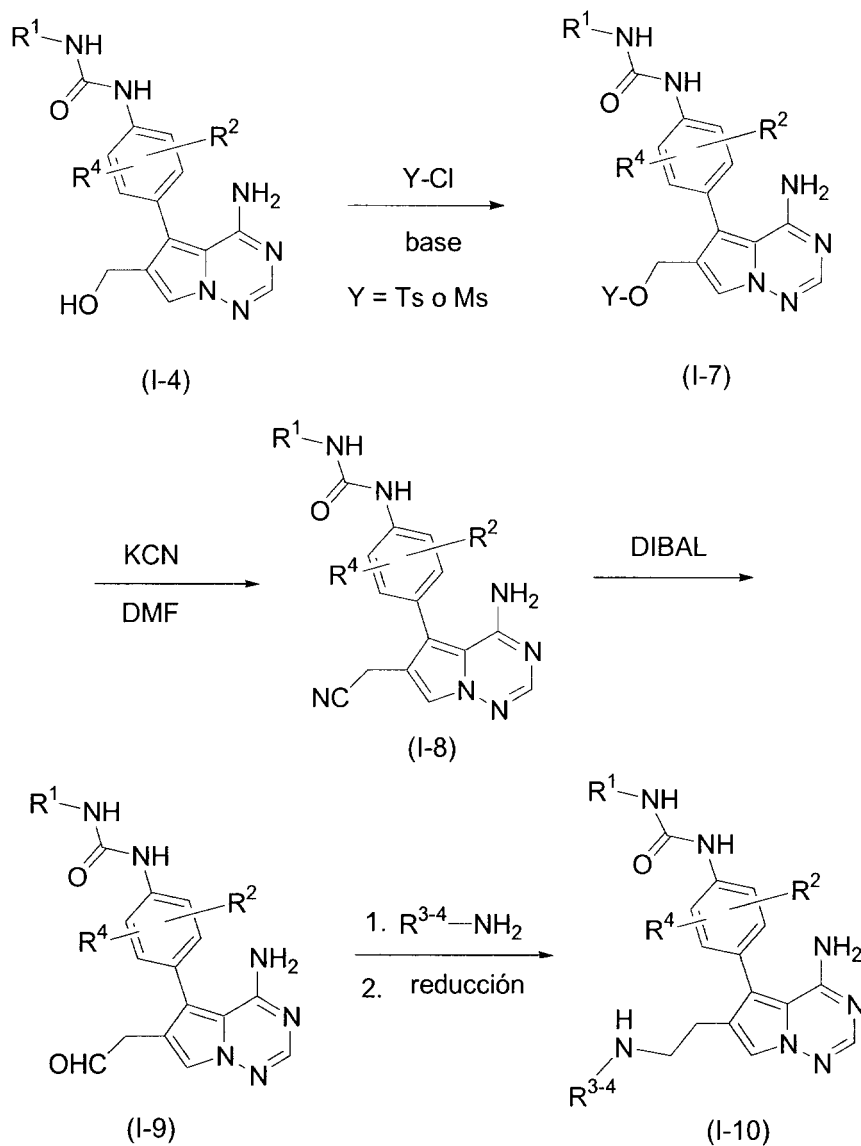


El alcohol de Fórmula (I-4) además se elabora en el Esquema de reacción 4, y el aldehído de Fórmula (I-5) se elabora también en el Esquema de reacción 5, a continuación.

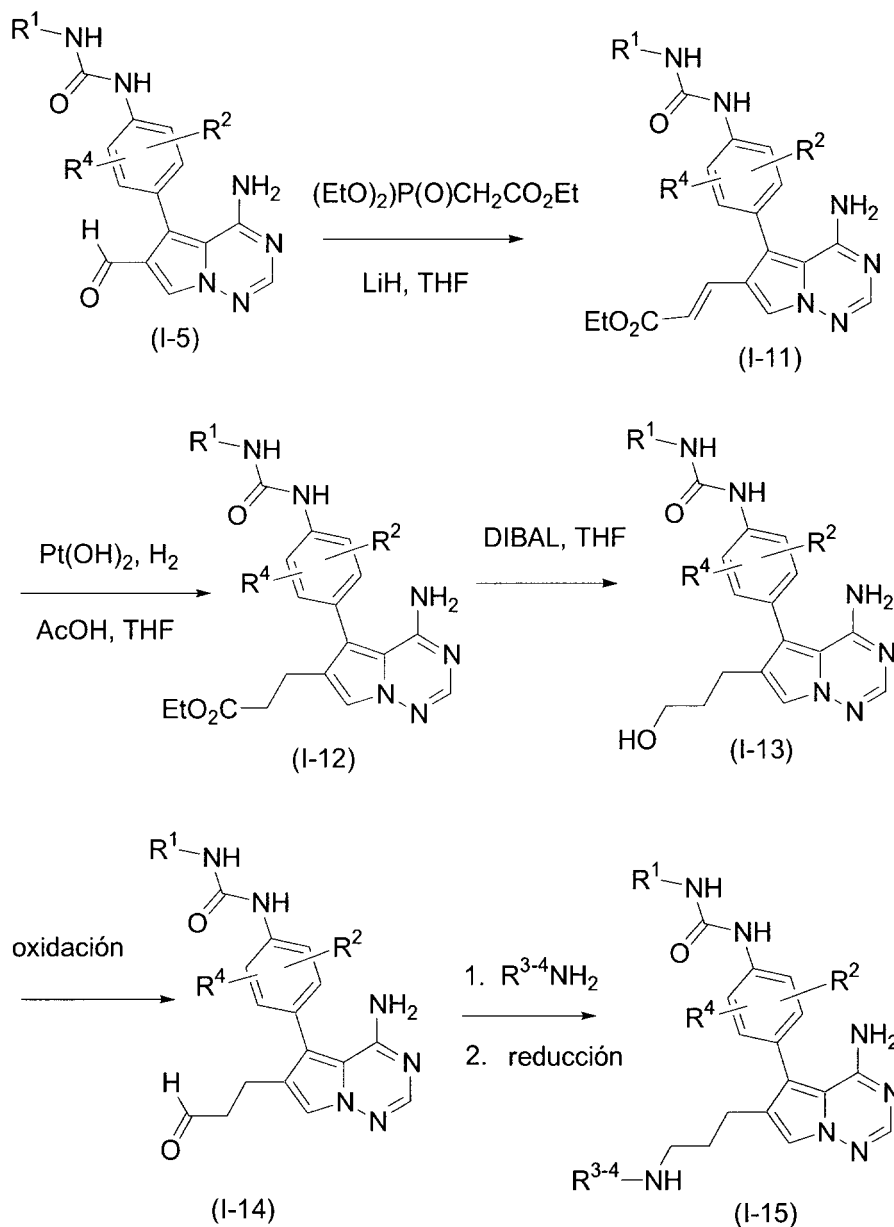
En el Esquema de reacción 4, el alcohol se convierte en el aldehído homólogo por medios estándar, es decir, la conversión en un tosilato o mesilato con cloruro de tosilato o mesilato, respectivamente, y una base tal como piridina o Et_3N , para dar el intermediario de Fórmula (I-7). La reacción de (I-7) con una fuente de cianuro, por ejemplo, KCN o $NaCN$, en un solvente polar tal como DMF da el nitrilo de Fórmula (I-8). La reducción selectiva con DIBAL con elaboración hidrolítica da el aldehído de Fórmula (I-9). El aldehído de fórmula (I-9) se convierte en el compuesto de Fórmula (I-10) [(I) donde R^3 es $(R^{3-4})NHCH_2CH_2-$] por la secuencia de aminación reductora según se describe para la preparación de (I-6) en el Esquema de reacción 3.

ES 2 342 722 T3

Esquema de reacción 4



El aldehído de Fórmula (I-5) sirve como material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula (I) adicionales como se muestra a continuación en el Esquema de reacción 5. Una reacción del tipo Wadsworth-Emmons de (I-5) con un ester fosfónico y una base fuerte tal como LiH da el ester insaturado de Fórmula (I-11); la reducción de este ester al compuesto saturado de Fórmula (I-12) se obtiene por hidrogenación utilizando un catalizador de óxido de platino en ácido acético. La reducción del ester a alcohol de Fórmula (I-13) es seguida de la oxidación al compuesto de Fórmula (I-14), un homólogo de 2-carbonos del aldehído de Fórmula (I-5). La aminación reductora de (I-14), según se describió previamente en los Esquemas de Reacción 3 y 4 da el compuesto de Fórmula (I-15) [Fórmula (I) donde R^3 es $(R^{3-4})NHCH_2CH_2CH_2-$].

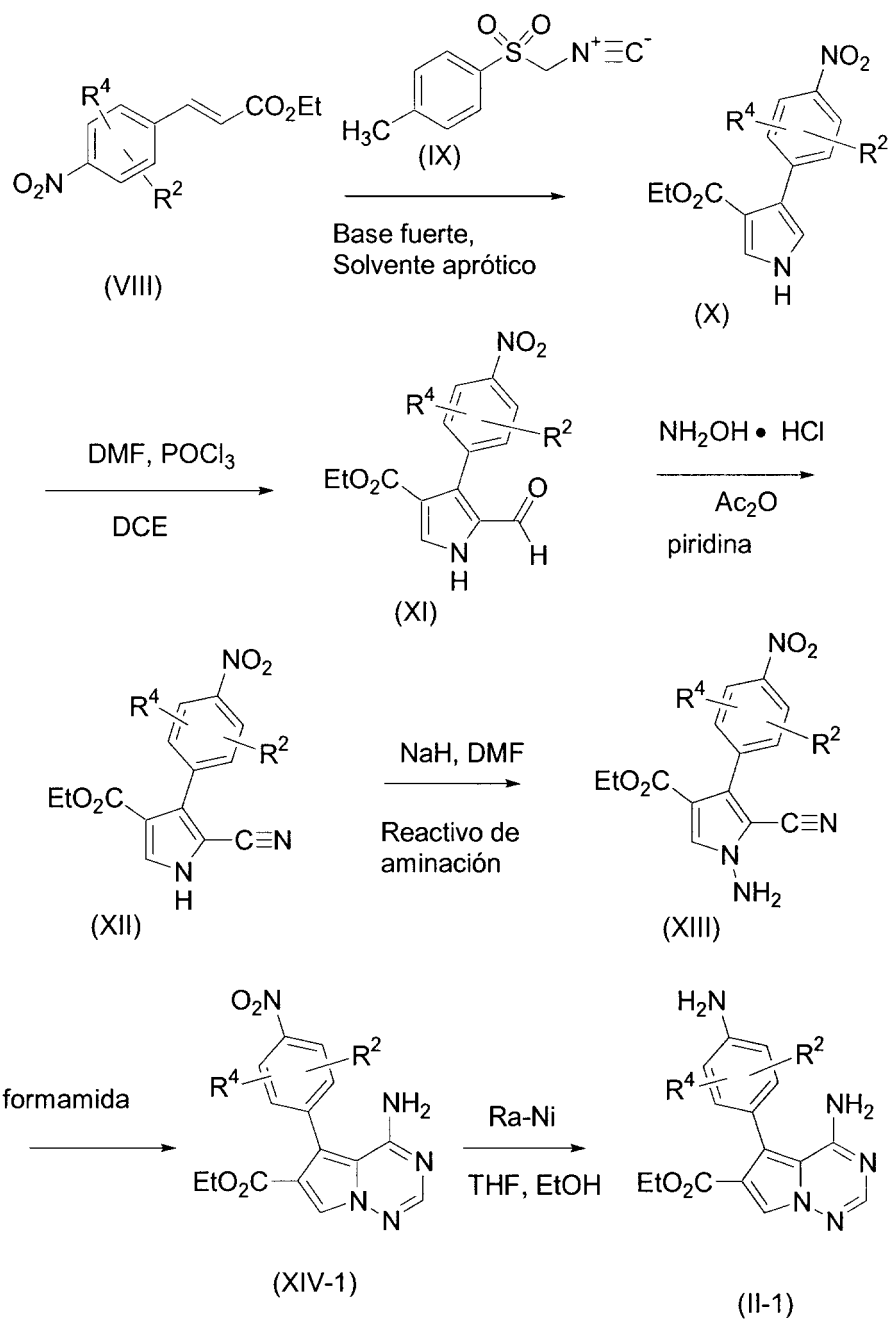


55 Métodos generales de preparación de Intermediarios

La preparación del intermediario clave (II-1) mostrada anteriormente como material de partida para el Esquema de reacción 2, se prepara según se ilustra a continuación en el Esquema de reacción 6. Un 4-nitrocinaurato de Fórmula (VIII) se deja reaccionar con el reactivo de isocianuro de Fórmula (IX) en presencia de una base fuerte tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) en un solvente aprótico tal como THF, para dar el pirrol sustituido de Fórmula (X). La formulación de (X) en condiciones de Vilsmeier (por ejemplo, DMF, POCl_3) da el 2-formilopirrol de Fórmula (XI). El aldehído (XI) se convierte en el nitrilo de Fórmula (XII) mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina para formar un intermediario de oxima, el cual se deshidrata *in situ* a un nitrilo de Fórmula (XII), utilizando un reactivo tal como anhídrido acético. El nitrilo de Fórmula (XII) luego se N-amina utilizando una base fuerte tal como NaH y un reactivo de aminación tal como $(\text{Ph})_2\text{P}(\text{O})\text{-O-NH}_2$, para dar el N-amino nitrilo de Fórmula (XIII). La reacción de (XIII) con formamida $[\text{HC}(\text{O})\text{NH}_2]$ da el intermediario de pirrolotriazina de Fórmula (XIV-1). La reducción selectiva del sustituyente nitro del anillo de fenilo se obtiene en la etapa final utilizando un catalizador tal como Raney-Nickel en

THF, dando el intermediario (II-1). Estas mismas condiciones de reducción se utilizan para convertir los compuestos de adición de general fórmula (XIV), preparados según se muestra en el Esquema de reacción 8-11 a continuación, en los correspondientes intermediarios de fórmula (II).

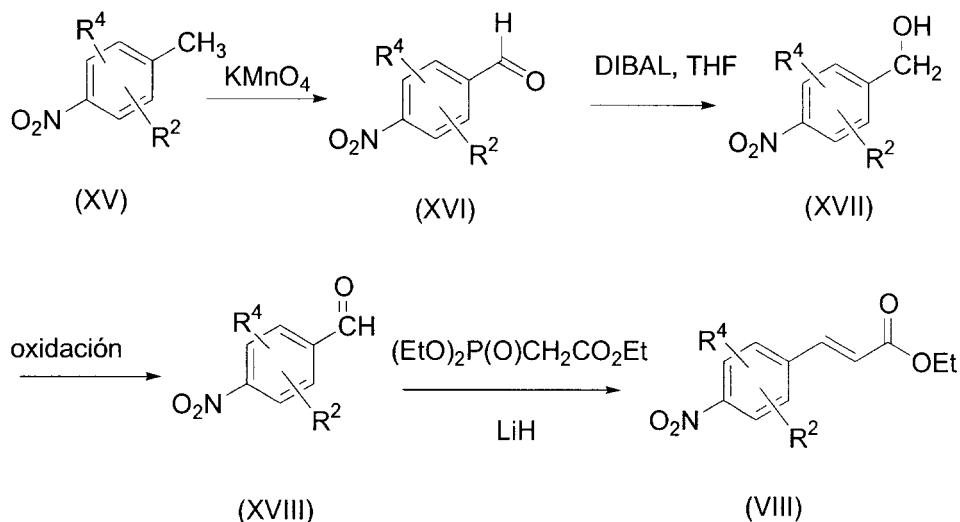
Esquema de reacción 6



Los cinamatos de Fórmula (VIII) están o bien comercializados o se preparan según se muestra en el Esquema de reacción 7. En esta secuencia, un nitrotolueno sustituido de Fórmula (XV) se oxida con un reactivo tal como

permanganato de potasio para dar el ácido correspondiente de Fórmula (XVI); este ácido se reduce al alcohol de Fórmula (XVII) con un agente reductor tal como DIBAL y luego se oxida al aldehído de Fórmula (XVIII) utilizando un reactivo tal como el Dess-Martin periodinano. La reacción del tipo Wadsworth-Emmons de (XVIII) que utiliza $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ y una base fuerte tal como LiH da el cinamato de Fórmula (VIII).

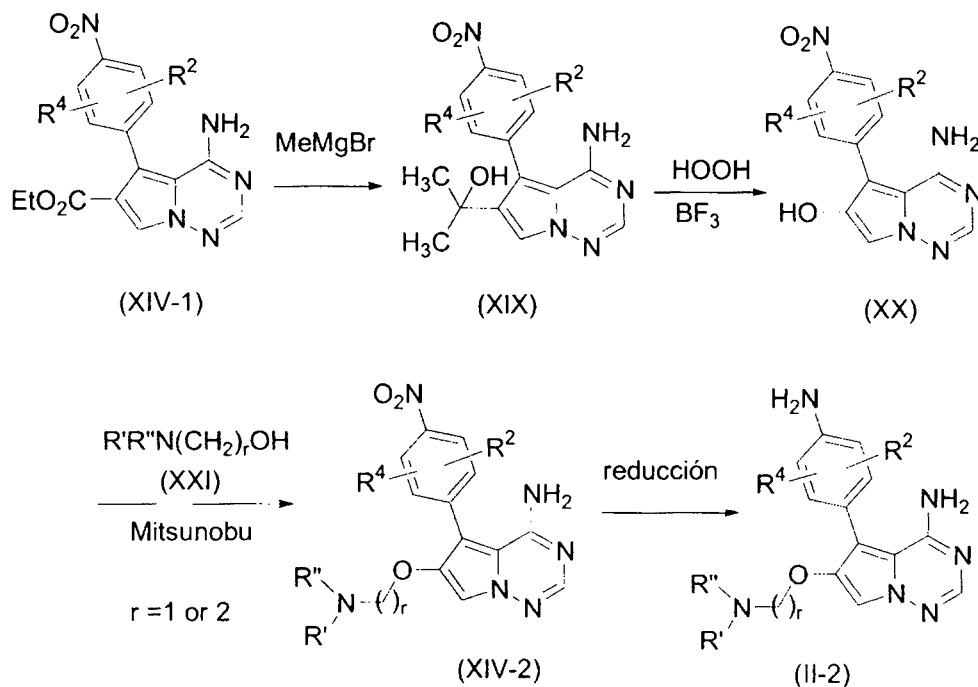
Esquema de reacción 7



El uso del intermediario (XIV-1) para la preparación del intermediario de Fórmula (II-2) se muestra en el Esquema de reacción 8 a continuación. El compuesto de fórmula (XIV-1) se deja reaccionar con exceso del reactivo de Grignard de metilo para dar el alcohol terciario de Fórmula (XIX). Este compuesto se somete a una reagrupación oxidativa e hidrólisis utilizando peróxido de hidrógeno y un ácido Lewis, tal como BF_3 , para dar el compuesto de hidroxilo de Fórmula (XX). La reacción de (XX) con un alcohol sustituido de Fórmula (XXI) bajo condiciones de Mitsunobu, por ejemplo, DEAD, TPP, da el intermediario de Fórmula (XIV-2). La reducción de entre el grupo nitro en la Fórmula (XIV-2), según se describe para la preparación de Fórmula (II-1) en el Esquema de reacción 6, da el intermediario de Fórmula (II-2) [Fórmula (II) donde R^3 es $\text{R}'\text{R}''\text{N}(\text{CH}_2)_r\text{O}-$ y R' y R'' son según se describen en el Esquema de reacción 8].

El compuesto de Fórmula (II-2) se puede utilizar para preparar el compuesto de Fórmula (I) [donde R^3 es a grupo de Fórmula $\text{R}'\text{R}''\text{N}(\text{CH}_2)_r\text{O}-$, y R' y R'' son según se describe en el Esquema de reacción 8] mediante la vía delineada en el Esquema de reacción 1.

(Esquema pasa a página siguiente)



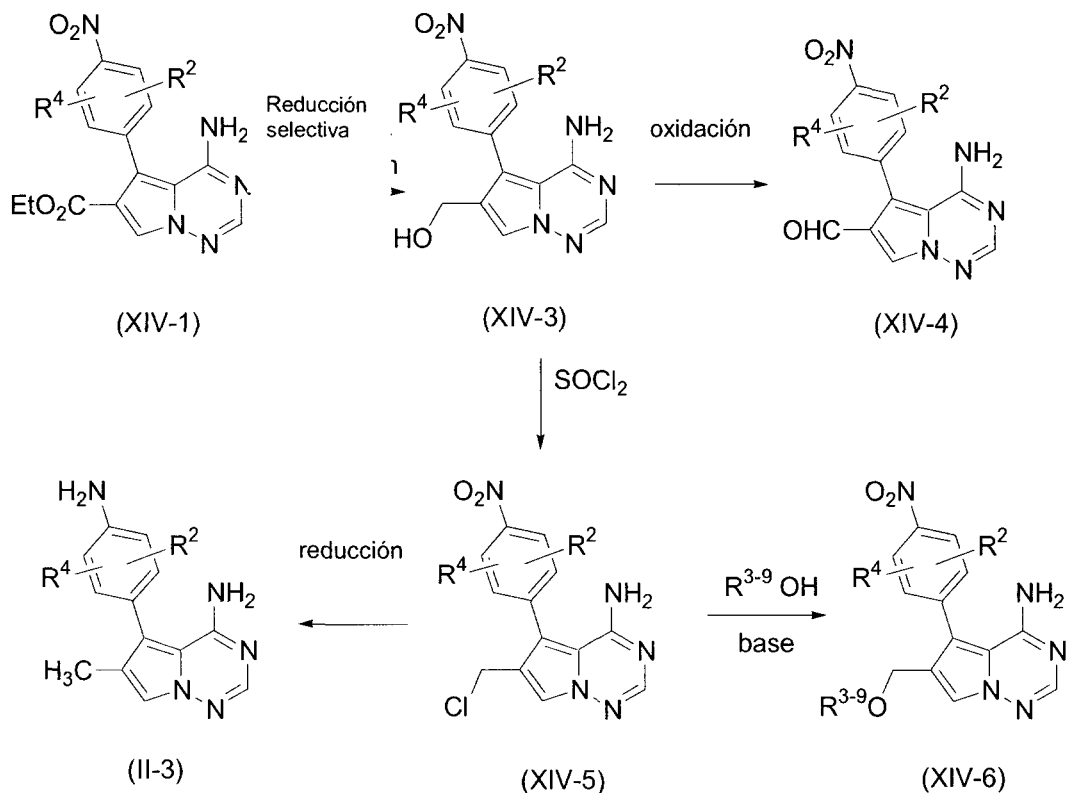
donde

R' , R'' se seleccionan independientemente de H y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

o

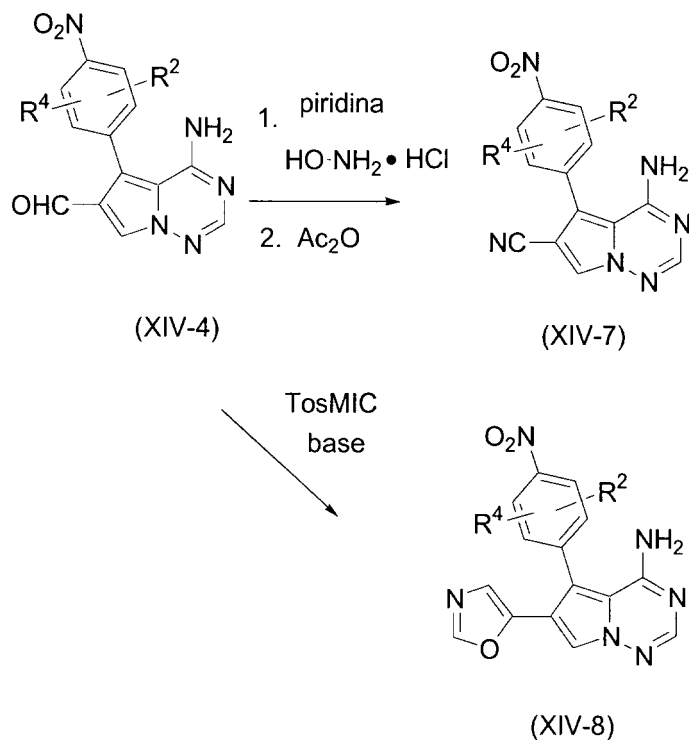
R' , R'' pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de N, O o S adicional y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

El compuesto de Fórmula (XIV-1), preparado según se mostró anteriormente en el Esquema de reacción 6, se utiliza para preparar una variedad de otros intermediarios de Fórmula (IV-3) - (XIV-7) según se muestra a continuación en el Esquema de reacción 9. Por ejemplo, la reducción selectiva de entre el grupo ester en la Fórmula (XIV-1) utilizando, por ejemplo, DIBAL en THF, da el compuesto de Fórmula (XIV-3). La oxidación del alcohol (XIV-3) al aldehído de Fórmula (XIV-4) se obtiene utilizando condiciones estándar tal como el reactivo de Dess-Martin periodinano en cloruro de metileno. El compuesto de fórmula (XIV-3) además se puede convertir en el correspondiente cloruro de Fórmula (XIV-5) con, por ejemplo, cloruro de tionilo. La reducción tanto de entre el grupo nitro como el grupo cloro en la Fórmula (XIV-5) utilizando Ra-Ni , da el intermediario de Fórmula (II-3). La reacción de Fórmula (XIV-5) con un alcohol de Fórmula $\text{R}^{3-9}\text{-OH}$ y una base tal como hidruro de sodio da el éter de Fórmula (XIV-6).



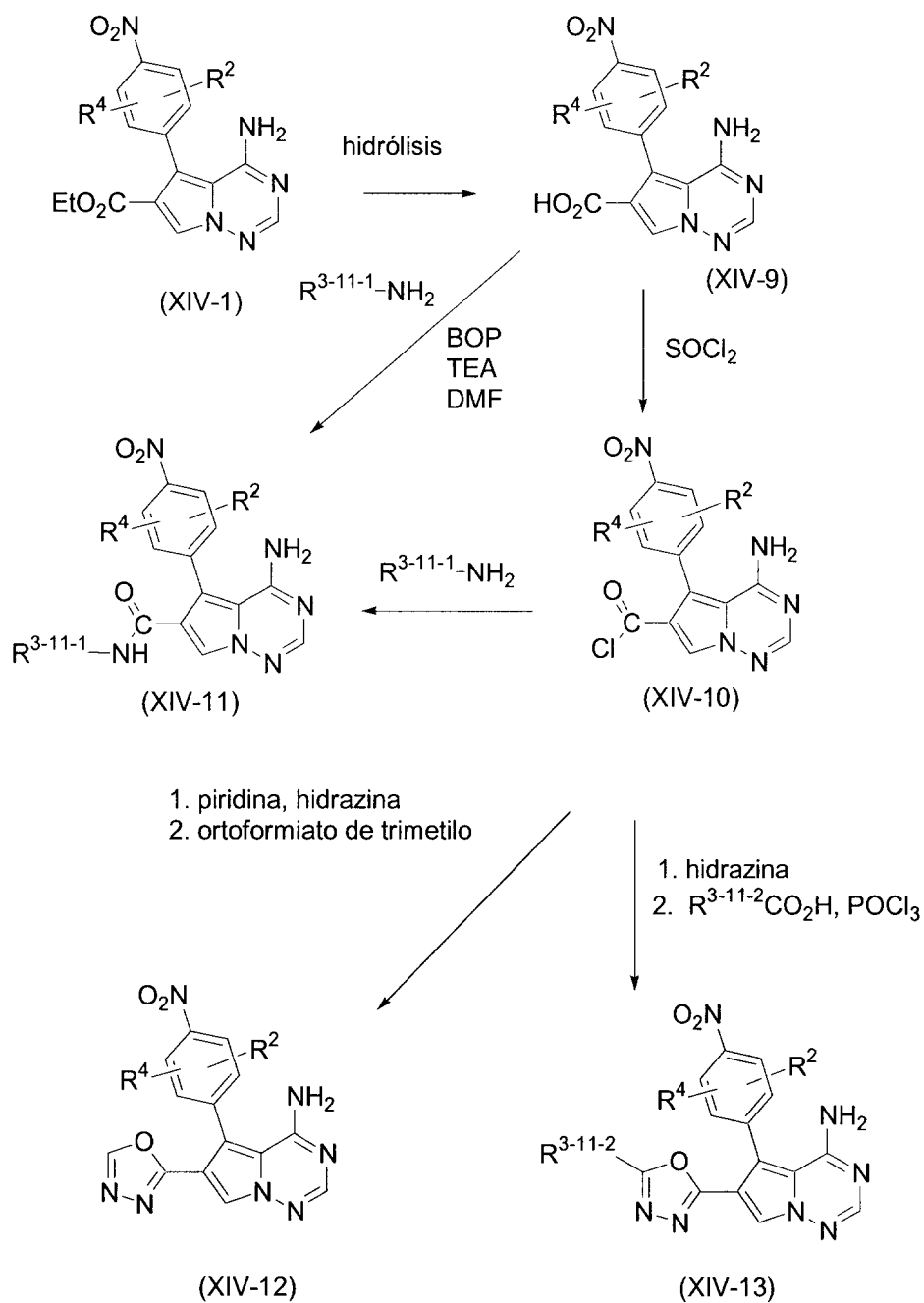
Como se muestra a continuación en el Esquema de reacción 9, el compuesto de Fórmula (XIV-4) además se puede utilizar para la preparación del nitrilo de Fórmula (XIV-7), mediante un procedimiento de dos etapas: reacción con clorhidrato de hidroxilamina y piridina, seguido de la deshidratación del intermediario de oxima utilizando anhídrido acético. El aldehído de fórmula (XIV-4) además se puede convertir en un intermediario de isoxazol de Fórmula (XIV-8) por la reacción con tosilometilisocianuro (TosMIC) en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un solvente prótico tal como metanol.

(Esquema pasa a página siguiente)



El intermediario de Fórmula (XIV-1) además se puede utilizar para la preparación de otras amidas y heterociclos según se muestra en el Esquema de reacción 11. La hidrólisis de (XIV-1) bajo condiciones estándar al correspondiente ácido de Fórmula (XIV-9) es seguido de la conversión en la amida de Fórmula (XIV-11), ya sea directamente utilizando una amina de fórmula $\text{R}^{3-11-1}\text{-NH}_2$, BOP, y una base tal como TEA, o por conversión anterior al cloruro de ácido de Fórmula (XIV-10), el cual luego se deja reaccionar con la amina de fórmula $\text{R}^{3-11-1}\text{-NH}_2$. El cloruro de ácido de Fórmula (XIV-10) además se utiliza para la preparación de oxadiazoles de Fórmulas (XIV-12) y (XIV-13), por la reacción con ya sea 1) hidrazina y ortoformiato de trimetilo para dar el oxadiazol de Fórmula (XIV-12), o 2) hidrazina, un ácido carboxílico de fórmula $\text{R}^{3-11-2}\text{-CO}_2\text{H}$, y un agente deshidratante tal como POCl_3 , para dar el oxadiazol sustituido de Fórmula (XIV-13).

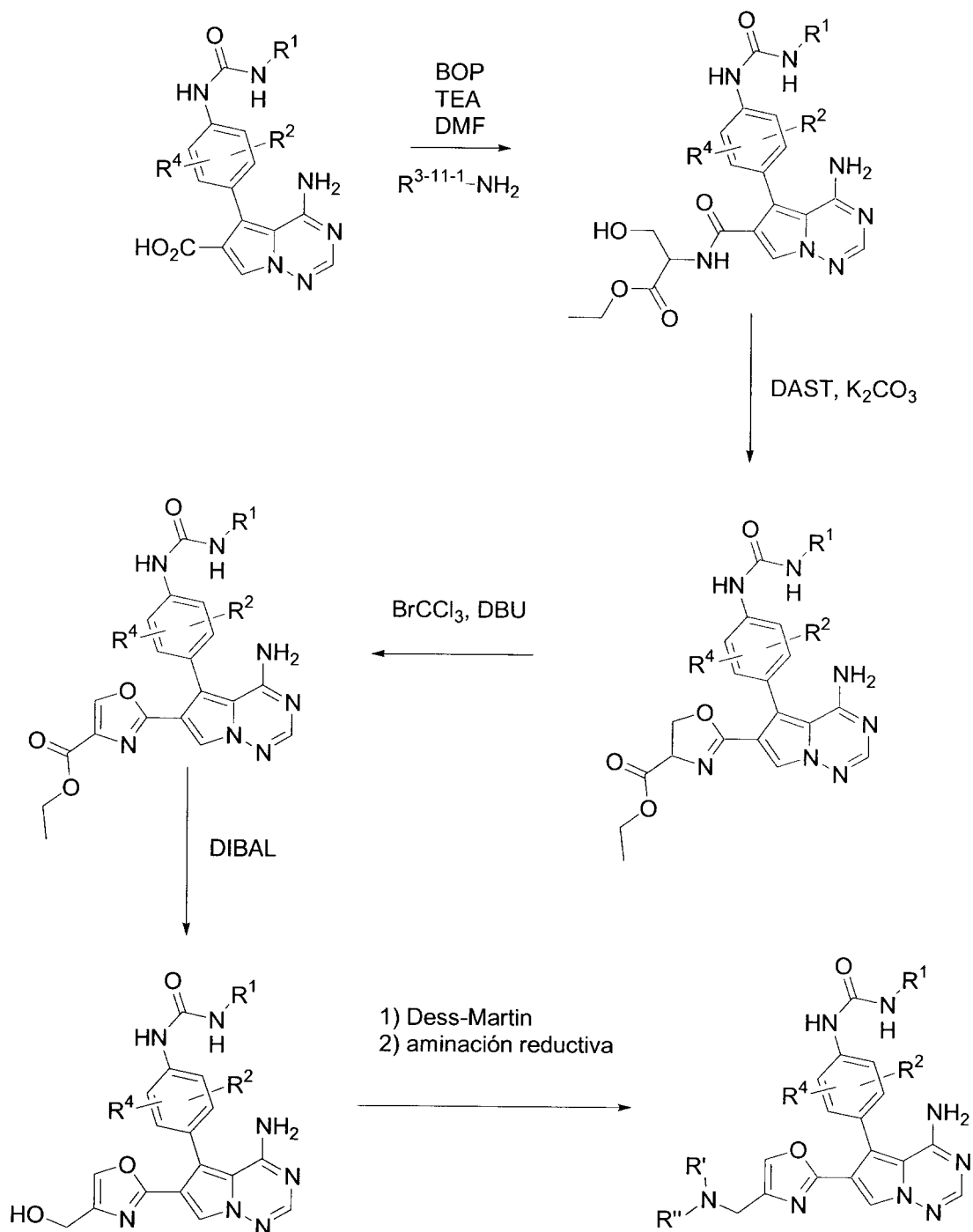
(Esquema pasa a página siguiente)



Los intermediarios de Fórmula (XIV-1) - (XIV-13) luego se pueden reducir según se desee para dar los correspondientes compuestos de amino de Fórmula (II), y a su vez los compuestos de Fórmula (I).

ES 2 342 722 T3

Esquema de reacción 12



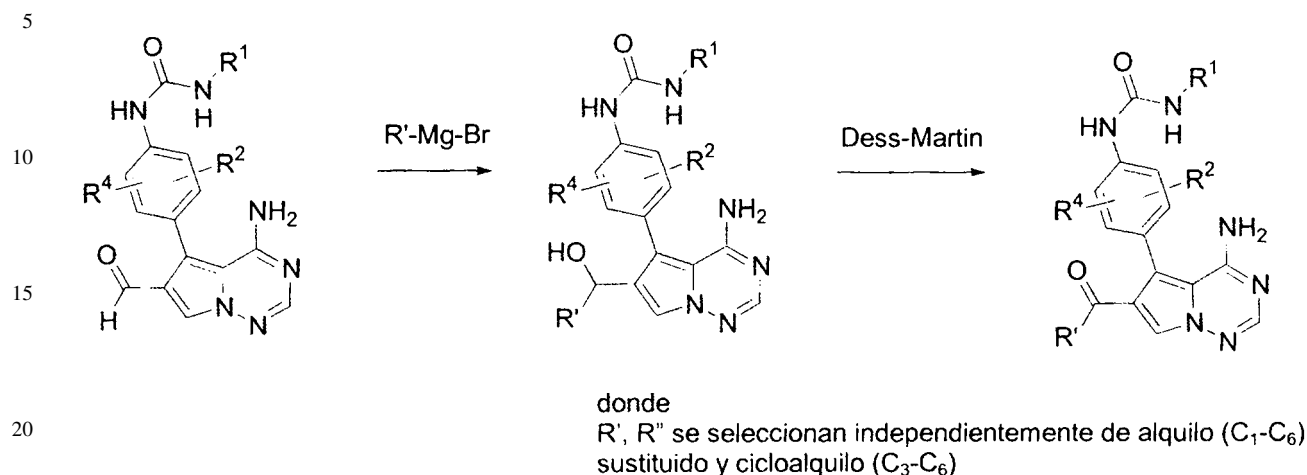
donde

R' , R'' se seleccionan independientemente de H y alquilo (C_1-C_6)

o

R' y R'' se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de N, O o S adicional y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6).

Esquema de reacción 13



25 Además debe entenderse que los materiales de partida están comercializados o se preparan fácilmente mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen, pero sin limitación, las transformaciones mencionadas en la presente.

30 Si no se menciona lo contrario, las reacciones usualmente se llevan a cabo en solventes inertes orgánicos que no cambian bajo las condiciones de reacción. Estas incluyen éteres, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofuran, hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, alcoholes, tales como metanol, etanol o iso-propanol, nitrometano, dimetilformamida o acetonitrilo. Además es posible utilizar mezclas de los solventes.

35 En general, las reacciones se llevan a cabo en un rango de temperatura de 0°C a 150°C, preferentemente de 0°C a 70°C. Las reacciones se pueden llevar a cabo bajo presión atmosférica elevada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general, se llevan a cabo bajo presión atmosférica de aire o gas inerte, típicamente nitrógeno.

40 Los profármacos de esta invención en general se pueden producir mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres haciendo reaccionar los compuestos con cloruros o anhídridos de ácido carboxílico bajo condiciones estándar. Un grupo hidroxilo además se puede convertir en carbonatos haciendo reaccionar los compuestos con cloroformatos en condiciones estándares.

45 Las sales de los compuestos identificados en la presente se pueden obtener aislando los compuestos como sales de clorhidrato, preparados mediante tratamiento de la base libre con HCl anhidro en un solvente adecuado tal como THF. En general, una sal deseada de un compuesto de esta invención se puede preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación de un compuesto por medios bien conocidos en la técnica. O, una sal deseada se puede preparar haciendo reaccionar en forma separada el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de este modo. Estos métodos son convencionales y serían fácilmente evidentes a los expertos en la materia.

50 Además, grupos sensibles o reactivos sobre el compuesto de esta invención pueden necesitar estar protegidos y desprotegidos durante cualquiera de los métodos anteriores. Los grupos protectores en general se pueden agregar y eliminarse mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)).

55 Si se utilizan como compuestos activos, los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan preferentemente en una forma más o menos pura, que está más o menos libre de residuos del procedimiento de síntesis. El grado de pureza puede estar determinado por métodos conocidos para el químico o farmacéutico (ver especialmente Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo). Preferentemente los compuestos tienen una pureza superior a 99% (p/p), mientras que se pueden emplear puridades mayores a 95%, 90% o 85%.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención exhiben un espectro de actividad farmacocinética o farmacológica útil, imprevisible. Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en seres humanos y animales.

Debido a sus propiedades antiproliferativas, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles solos o en combinación con otros componentes activos para tratar y/o prevenir trastornos hiperproliferativos mamíferos. Indicaciones mediadas por trastornos hiperproliferativos significa enfermedades o afecciones cuyo avance progresa, por lo menos en parte, mediante proliferación.

La presente invención además se refiere a un método para utilizar los compuestos o composiciones descriptas en la presente para el tratamiento o prevención de, o en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, trastornos hiperproliferativos mamíferos. Este método comprende la administración a un paciente (o un mamífero) que la necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable o ester del mismo, o una composición de esta invención, la cual es efectiva para tratar o prevenir el trastorno.

La presente invención además se refiere a un método para utilizar los compuestos de esta invención como agentes profilácticos o quimiopreventivos para la prevención de los trastornos hiperproliferativos mamíferos descritos en la presente. Este método comprende la administración a un mamífero que la necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o ester del mismo, la cual es efectiva para retardar o disminuir el inicio del trastorno.

Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero sin estar limitados a tumores sólidos, tal como cánceres de pecho, del tracto respiratorio, cerebral, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, de hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Esos trastornos además incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

La presente invención además se refiere a un método para utilizar los compuestos como agentes profilácticos o quimiopreventivos para la prevención de los trastornos hiperproliferativos mamíferos descritos en la presente. Este método comprende la administración a un mamífero que la necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o ester del mismo, la cual es efectiva para retardar o disminuir el inicio del trastorno.

Los ejemplos de cáncer de pecho incluyen pero sin estar limitados a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin estar limitados a, carcinoma de pulmón de células pequeñas o células no-pequeñas, como así también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin estar limitados a, tronco cerebral y glioma hipofálmico, astrocitoma cerebelar y cerebral, méduloblastoma, ependimoma, como así también tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin estar limitados a, próstata y cáncer testicular. Tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin estar limitados a endometrio, cervical, ovárico, vaginal, y cáncer de vulva, como así también sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero sin estar limitados a, cáncer anal, de colon, colorrectal, esófago, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin estar limitados a, cáncer de vejiga, fállico, de riñón, de la pelvis renal, del uréter y cáncer uretral.

Los cánceres de ojo incluyen, pero sin estar limitados a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin estar limitados a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamellar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepático), y mezcla de colangiocarcinoma hepatocelular.

Los cánceres de piel incluyen pero sin estar limitados a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin estar limitados a cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo y cáncer del labio y la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, pero sin estar limitados, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de no-Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin estar limitados a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin estar limitados a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos han estado bien caracterizados en seres humanos, y además existe con una etiología similar en otros mamíferos que pueden tratarse además mediante la administración de los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de la presente invención.

5 El ensayo descrito en la presente memoria es uno de los métodos por los cuales se puede determinar la actividad del compuesto que se refiere al tratamiento de los trastornos identificados en la presente.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención junto con una o más sustancias portadoras o excipientes seguros de acción farmacológica, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, y además su uso para los fines mencionados anteriormente.

15 El componente activo puede actuar sistémica y/o localmente. A este fin, se puede aplicar de manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante.

Para estas vías de aplicación el componente activo puede administrarse en formas de aplicación adecuadas. Un esquema de las formas de aplicación se presenta en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18° ed. 1990, Mack Publishing Grupo, Enolo.

25 Las formas útiles de aplicación oral incluyen las formas de aplicación que liberan el componente activo rápidamente y/o en forma modificada, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos y no recubiertos, por ejemplo, con un recubrimiento entérico), cápsulas, comprimidos recubiertos por azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles. Tales composiciones farmacéuticas de liberación sostenida se describen en la Parte 8, Capítulo 91 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 18° ed. 1990, Mack Publishing Grupo, Enolo.

30 La aplicación parenteral se puede llevar a cabo con la exclusión de la etapa de absorción (intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una absorción (intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas útiles de aplicación parenteral incluyen preparaciones de inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados, y polvos estériles. Tales composiciones farmacéuticas parenterales se describen en la Parte 8, Capítulo 84 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 18° ed. 1990, Mack Publishing Grupo, Enolo.

35 En una forma de realización, la invención se refiere a la aplicación intravenosa (i.v.) del compuesto activo, por ejemplo, como inyección de bolo (que es una dosis simple, por ejemplo, por jeringa), infusión durante un breve período de tiempo (por ejemplo, durante hasta una hora) o infusión durante un largo período de tiempo (por ejemplo, durante más de una hora). La aplicación además se puede llevar a cabo por dosificación intermitente. El volumen aplicado puede variar dependiendo de las condiciones y usualmente es 0,5 a 30, o 1 a 20 ml para inyección de bolo, 25 a 500, o 50 a 250 ml para infusión durante un breve período de tiempo y 50 a 1000, o 100 a 500 ml durante un largo período de tiempo.

45 Las formas de aplicación deben ser estériles y libres de pirógenos. Pueden basarse en solventes acuosos o mezclas de solventes acuosos y orgánicos. los ejemplos son etanol, polietilenglicol (PEG) 300 o 400, soluciones acuosas que contienen ciclodextrinas o emulsionantes, tales como lecitina, Pluronic F68®, Solutol HS15® o Cremophor®. Se prefieren las soluciones acuosas.

50 Para aplicación intravenosa las soluciones son, en general, isotónicas y euhídricas, por ejemplo con un pH de 3 a 11, 6 a 8 o aproximadamente 7,4.

Se pueden emplear envases de plástico o vidrio como embalajes para soluciones i.v., por ejemplo recipientes sellados de goma. Pueden contener volúmenes líquidos de 1 a 1000, o 5 a 50 ml. La solución puede extraerse directamente del recipiente para ser aplicada al paciente. A este fin, puede ser ventajoso proveer el compuesto activo en forma sólida (por ejemplo como liofilizado) y disolverlo agregando el solvente al recipiente directamente antes de la administración.

60 Las soluciones para infusión se pueden envasar en forma ventajosa en envases fabricados de vidrio o plástico, por ejemplo botellas o envases plegables tales como bolsas. Pueden contener volúmenes líquidos de 1 a 1000, o 50 a 500 ml.

65 Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen por ejemplo formas farmacéuticas inhalantes (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones nasales, atomizadores; comprimidos o cápsulas a ser administradas por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, leche, pastas, polvos limpiadores o implantes.

Los componentes activos se pueden convertir en las formas de aplicación mencionadas de una manera conocida *per se*. Esto se lleva a cabo utilizando excipientes adecuados para uso farmacéutico, no tóxicos, inertes. Estos incluyen entre otros portadores (por ejemplo celulosa microcristalina), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo dodecil sulfato de sodio), agentes dispersantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/u olor.

Para uso humano, en el caso de la administración oral, se recomienda administrar dosis desde 0,001 a 100 mg/kg, o desde 0,01 a 20 mg/kg. En el caso de administración parenteral tal como, por ejemplo, por vía intravenosa o por vía nasal mediante membranas mucosas, por vía bucal o por inhalación, se recomienda utilizar dosis de 0,001 a 0,60 mg/kg, en particular 0,01 a 30 mg/kg.

A pesar de esto, puede ser necesario en ciertas circunstancias apartarse de las cantidades mencionadas, es decir como una función del peso corporal, vía de aplicación, comportamiento individual hacia el componente activo, modo de preparación y tiempo o intervalo en el cual la aplicación tiene lugar. Por ejemplo, puede ser suficiente en algunos casos utilizar menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras en otros casos el límite superior mencionado deberá ser excedido. En el caso de la aplicación de cantidades más grandes, puede ser aconsejable dividir las en una pluralidad de dosis individuales esparcidas a lo largo del día.

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

A. Ejemplos

Métodos Generales de Preparación

A menos que se indique lo contrario, el término “concentrado bajo presión reducida” se refiere al uso de un evaporador rotatorio Büchi a aproximadamente 15 mm de Hg.

La cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo sobre placas Whatman® de 250 µm 60A F-254 de gel de sílice pre-recubiertas de vidrio negro. La visualización de las placas se efectuó mediante una o más de las siguientes técnicas: (a) iluminación ultravioleta, (b) exposición al vapor de yodo, (c) inmersión de la placa en una solución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol seguido de calentamiento, y/o (d) inmersión de la placa en solución de sulfato de cerio seguido de calentamiento. La cromatografía de columna (cromatografía flash) se llevó a cabo utilizando gel de sílice de malla de 230-400 EM Science®.

“Bloque agitador” se refiere al uso de un agitador modelo BTS3000 de J-Kem Scientific a una velocidad de 150-180.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (¹H) se midieron con un espectrómetro Varian 400 Mercury Plus (400 MHz) con Me₄Si (δ 0,00) o solvente protonado residual (CHCl₃ δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) como estándar. Los espectros de RMN de carbono (¹³C) se midieron con un espectrómetro Varian 400 Mercury Plus (400 MHz) (100 MHz) con solvente (CDCl₃ δ 77,0; d₃-MeOD; δ 49,0; d₆-DMSO δ 39,5) como estándar.

Los espectros de masa por electroaspiración - HPLC (HPLC ES-MS) para caracterización se obtuvieron utilizando un sistema Gilson HPLC equipado con un detector de longitud de onda variable colocado a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120Å), y espectrómetro de masa de atrapamiento de iones Finnigan LCQ con ionización por electroaspiración. Los espectros se barriaron de 120-1200 amu utilizando un ion variable de acuerdo con la cantidad de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: 2% de acetonitrilo en agua con 0,02% de TFA y B: 2% de agua en acetonitrilo con 0,018% de TFA. La elución del gradiente del 10% de B a 95% durante 3,5 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 mL/min se utilizó con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final a 95% de B de 0,5 minutos. El tiempo de corrida total fue de 6,5 minutos.

La cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC), cuando fue necesario, se corrió utilizando ya sea un Gilson 215 Liquid Handler con una bomba Gilson 322 y un detector Gilson UV-VIS-155 colocado a 254 nm o una bomba Shimadzu LC-8A con un detector Shimadzu SPD-10A colocado a 220 nm ambos equipados con una columna YMC Pac ProC18 (150 x 20 mm). El eluyente A es acetonitrilo con 0,01% de ácido trifluoroacético y el eluyente B es agua con 0,01% ácido trifluoroacético. Típicamente, se corrió un gradiente de 10% de A/90% de B a 90% de A/10% de B durante un período de 15-25 min. Las fracciones de interés se recolectaron y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto final en forma de una sal de ácido trifluoroacético.

La HPLC que utiliza una columna quiral se puede utilizar para separar enantiómeros. Las condiciones analíticas utilizaron una columna Chiralcel OD-H® (4.6 x 150 mm) sobre un Shimadzu HPLC. 30% de Eluyente A = Hexano (0,1% de Et₃N) y 70% de eluyente B = 1:1 MeOH-EtOH (0,1% de Et₃N) durante 15 min con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, detección por UV a 235 nm. Las condiciones preparativas utilizaron una columna Chiralcel OD®

ES 2 342 722 T3

(20 x 150 mm) sobre un Gilson 215 HPLC. 30% de eluyente A = Hexano (0,1% de Et₃N) y 70% de eluyente B = 1:1 MeOH-EtOH (0,1% de Et₃N) durante 15 min con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, detección por UV a 235 nm utilizando aproximadamente 75 mg del material por inyección.

5 El medio de crecimiento RPMI se obtuvo de GIBCO®.

Los nombres IUPAC se generaron utilizando el ACD/Name Versión 7.0 de Advanced Chemistry Development (EE.UU.).

10

Abreviaturas y siglas

	¹ H-RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones
15	³¹ P-RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear de fósforo
	AcOH	ácido acético
	(Ac) ₂ O	anhídrido acético
20	abs	absoluto
	ac	acuoso/a
25	ap	aproximado
	atm	atmósfera
	br	ancho
30	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
	Bu	butilo
35	ACN	acetonitrilo
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	AcOH	ácido acético
40	Celite®	marca de tierra de diatomeas de Celite Corp.
	CD ₃ CN	acetonitrilo- <i>d</i> ₃
45	CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
	d	doblete
	DCE	dicloroetano
50	DCM	diclorometano
	dd	doblete de dobletes
55	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
60	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
	equiv	equivalente(s)
65	ES-MS	espectrometría de masa - electroaspersión
	Et ₃ N	triethylamina

ES 2 342 722 T3

	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	FBS	suero fetal bovino
	g	gramo(s)
10	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
15	Hz	hertz
	<i>J</i>	constante de acoplamiento de RMN
	L	litro(s)
20	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	LHMDS	hexametildisilazida de litio
25	M	molar
	Me	metilo
	MeOH	metanol
30	mg	miligramo(s)
	MHz	megahertz
35	min	minuto(s)
	mL	mililitro
	mmol	milimol
40	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	MS	espectrometría de masa
45	Ms	metansulfonilo
	N	normal
	nM	nanomolar
50	Pr	propilo
	py-BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
55	q	cuarteto
	Ra-Ni	Níquel Raney
	R _f	factor de retención TLC
60	Sal de Rochelle	tartrato de sodio y potasio
	RPMI	Roswell Park Memorial Institute
65	TR	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente

ES 2 342 722 T3

s	singlete
t	triplete
5 TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
10 TLC	cromatografía en capa delgada
TosMIC	isocianuro de tosilmétilo
15 TPP	trifenilfosfina
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
v/v	proporción volumen en volumen
20 v/v/v	proporción volumen en volumen en volumen
μ l	microlitro
25 μ m	micrometro

Preparación de intermediarios

30 Intermediario A

Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



Etapla 1

50 Preparación de 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



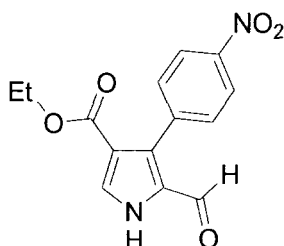
65 A una solución 1M de hexametilodisilazida de litio en THF (102,4 ml, 102,4 mmol) enfriada a -77°C se le añadió gota a gota 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (20,0 g, 102,4 mmol) como una solución en THF (100 ml) durante 30 min. La solución se dejó agitar otros 15 min, y luego se agregó gota a gota (2E)-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (22,66 g, 102,4 mmol) como una solución en THF (250 ml) durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura

ES 2 342 722 T3

ambiente durante 17 h. Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) a la mezcla de reacción seguido de EtOAc (500 ml). La solución se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se aisló y se lavó con H_2O (100 ml). Las capas orgánicas se retro extrajeron con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron (MgSO_4), se concentraron sobre gel de sílice, y se purificaron por cromatografía de columna (100% CH_2Cl_2 saltando a 95:5 v/v CH_2Cl_2 -EtOAc) para dar 16,65 g del compuesto anterior en forma de un sólido naranja/amarillo (63,98 mmol, rendimiento 62%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,78 (br s, 1H), 8,19 a 8,15 (m, 2H), 7,76 a 7,73 (m, 2H), 7,57 a 7,56 (m, 1H), 7,22 a 7,21 (m, 1H), 4,18 a 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS TR = 2,90 min; TLC $R_f = 0,47$ (95:5 v/v CH_2Cl_2 -EtOAc).

Etapa 2

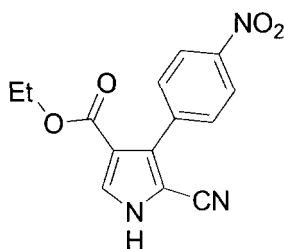
Preparación de 5-formil-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



A una solución de DCE (100 ml) se le agregó DMF (14,96 ml, 194,4 mmol), la cual se enfrió en un baño de salitre helado. A medida que se agregó lentamente POCl_3 (18,12 ml, 194,4 mmol) se formó un precipitado blanco. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitó vigorosamente durante 30 min. La suspensión se enfrió nuevamente en un baño de salitre helado. Se agregó 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (46,00 g, 176,8 mmol) en forma de una suspensión en DCE (500 ml). La reacción procedió mientras se enfrió en un baño de salitre helado durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó a la reacción acetato de sodio (79,75 g, 972,2 mmol) en agua (600 ml), y la solución se calentó a 80°C durante 1 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la solución se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se retro extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se calentó a reflujo en tolueno (2 L) y a la solución caliente se le añadieron hexanos (200 ml). La solución se dejó enfriar lentamente, y durante los siguientes 2 días se formaron los cristales. Los cristales se recolectaron, se lavaron con Et_2O (500 ml), y se secaron al vacío para dar 25,53 g del compuesto anterior en forma de agujas doradas (88,57 mmol, rendimiento 50%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,94 (br s, 1H), 9,29 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,25 a 8,22 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,74 a 7,71 (m, 2H), 4,12 a 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,15 a 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS TR = 2,75 min; TLC $R_f = 0,16$ (95:5 v/v CH_2Cl_2 -EtOAc).

Etapa 3

Preparación de 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



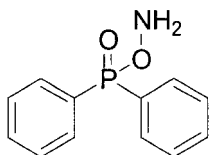
A una solución de piridina (400 ml) se le agregó 5-formil-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (24,55 g, 85,17 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (6,51 g, 93,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se agregó anhídrido acético (17,68 ml, 187,4 mmol), y la solución se calentó a 80°C durante

ES 2 342 722 T3

17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y luego se diluyó con EtOAc (300 ml) y H₂O (300 ml). La solución se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se aisló mientras que las capas orgánicas se retro extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. El material bruto luego se trituró con CH₂Cl₂-Et₂O (1:1 v/v, 300 ml). El sólido se recolectó, se lavó con Et₂O (150 ml), y se secó al vacío para dar 18,94 g del compuesto anterior en forma de un sólido color blanco esponjoso (66,40 mmol, rendimiento 78%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 13,24 (br s, 1H), 8,30 a 8,27 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 a 7,71 (m, 2H), 4,16 a 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,18 a 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); LCMS TR = 2,97 min; TLC R_f = 0,20 (95:5 v/v CH₂Cl₂-EtOAc).

Etapa 4

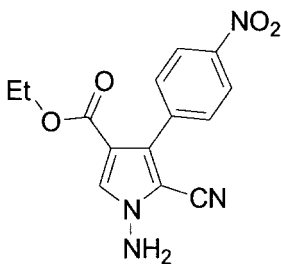
Preparación de óxido de (aminooxi)(difeníl)fosfina



Al clorhidrato de hidroxilamina (15,86 g, 228,2 mmol) en H₂O (35 ml) enfriado en un baño de salitre helado se le agregó NaOH 7,1 N (27,4 ml, 194,4 mmol) seguido de 1,4-dioxano (100 ml). La solución se agitó vigorosamente durante 15 min y luego óxido de clorodifenilfosfina (20,00 g, 84,52 mmol) se agregó como una solución en 1,4-dioxano (100 ml). La solución se agitó otros 15 min hasta que se formó un precipitado blanco el se filtró. El sólido se suspendió en NaOH 0,25 N (250 ml) mientras que se agitó en un baño de salitre helado durante 1 h. El sólido luego se recolectó, se lavó con H₂O (100 ml), y se secó completamente al vacío para dar 7,09 g del compuesto anterior en forma de un polvo color blanco (30,4 mmol, rendimiento 36%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,72 a 7,67 (m, 4H), 7,50 a 7,40 (m, 6H); ³¹P-RMN (DMSO-*d*₆) δ 23,11 (br s, 1P).

Etapa 5

Preparación de 1-amino-5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



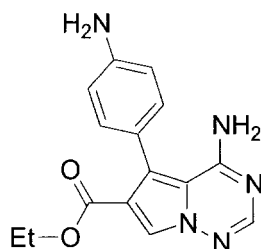
A una solución de DMF (625 ml) se le agregó 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (17,97 g, 63,00 mmol) seguido de NaH, 60% de dispersión en aceite mineral (3,02 g, 75,59 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se agregó óxido de (aminooxi)(difeníl)fosfina (17,63 g, 75,59 mmol), y la solución se calentó a 80°C durante 17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) seguido de EtOAc (400 ml), el cual se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se aisló mientras que la capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. El material bruto luego se trituró con CH₂Cl₂-hexanos (1:1 v/v 400 ml). El sólido se recolectó, se lavó con hexanos (100 ml), se secó al vacío, se suspendió en EtOAc el cual se calentó a reflujo durante 15 min, y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y luego se secó al vacío para dar 14,15 g del compuesto anterior en forma de un polvo color amarillo (47,12 mmol, rendimiento 75%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,29 a 8,27 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,71 a 7,69 (m, 2H), 6,71 (br s, 2H), 4,14 a 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,17 a 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS TR = 2,91 min; TLC R_f = 0,30 (95:5 v/v CH₂Cl₂-EtOAc).

Etapa 6

Preparación del compuesto del título

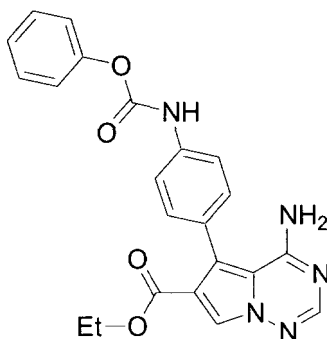
5 A una solución de formamida (74,9 ml, 1,88 mol) se le agregó 1-amino-5-ciano-4-(nitrofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (14,15 g, 47,12 mmol). La solución se calentó a 195°C durante 2 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 17 h. El sólido cristalino se recolectó y se lavó con EtOAc (2 x 100 ml) y luego con H₂O (100 ml). El sólido se secó al vacío para dar 10,20 g del compuesto anterior en forma de un sólido cristalino bronce (31,16 mmol, rendimiento 66%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,27 a 8,25 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 a 7,64 (m, 2H), 5,52 (br s, 1H), 4,10 a 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,11 a 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 328; LCMS TR = 2,51 min; TLC R_f = 0,20 (3:1 v/v CH₂Cl₂-EtOAc).

Intermediario B

Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

Se agregó níquel Raney a un matraz conteniendo 20 ml de EtOH abs. El catalizador se trituroó con EtOH abs (3 x 20 ml). Una suspensión de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo (4,0 g, 12,2 mmol) en EtOH abs (600 ml)/THF (200 ml) se agregó al matraz con el catalizador. El matraz se evacuó y se llenó nuevamente con gas de hidrógeno (3x) y la reacción luego se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un taco de Celite® y se lavó con cantidades copiosas de EtOH/THF (3:1) para dar 3,60 g del compuesto anterior en forma de un sólido color marrón (rendimiento 96%) ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (br s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,31 (br s, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 298; LCMS TR = 1,64 min; TLC R_f = 0,30 (Acetona/CH₂Cl₂ 1:3).

Intermediario C

Preparación de 4-amino-5-{4-[(fenoxicarbonil)-amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

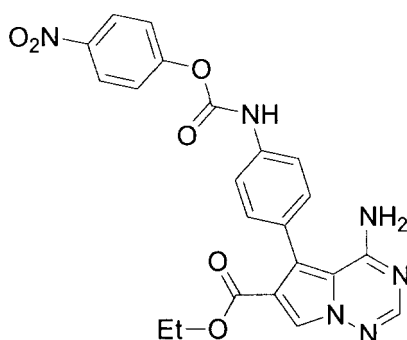
A una solución agitada del intermediario B (1,0 g, 3,4 mmol) en THF (33 ml) se le agregó piridina (0,33 ml, 4,0 mmol), luego cloroformiato de fenilo (0,42 ml, 3,4 mmol) a -40°C. Parte del sólido precipitó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. luego se agregó más cloroformiato de fenilo (0,02 ml, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra media hora. La reacción se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y EtOAc-

ES 2 342 722 T3

hexanos (9:1 v/v)(3 x 5 ml) para dar el compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo claro (600 mg, 43%). El filtrado se concentró al vacío y además se purificó por cromatografía de columna (30:70:1 a 80:20:1 v/v/v EtOAc-hexanos-NH₄OH) para dar más del compuesto del título (570 mg, 40%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 a 7,39 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,29 a 7,21 (m, 3H), 5,07 (br s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 418; LCMS TR = 2,81 min.

Intermediario D

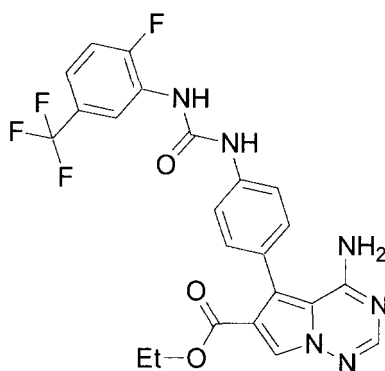
Preparación de 4-amino-5-(4-[(4-nitrofenoxi)-carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario C se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-nitrocloroformiato de fenilo con cloroformiato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 463; LCMS TR = 3,29 min.

Intermediario E

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil}amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

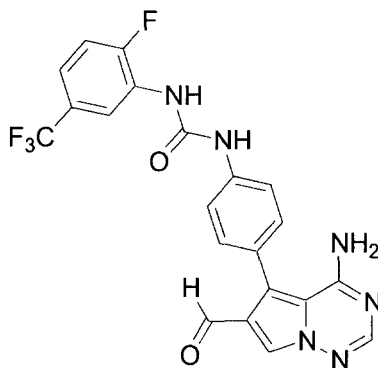


A una suspensión del intermediario C (210 mg, 0,45 mmol) en THF:DMF 4:1 (8 ml) se le agregó Et₃N (0,20 ml, 1,4 mmol) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,18 ml, 1,36 mmol). Esta se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó al cabo de la cual la reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O) para dar el producto en forma de un sólido color amarillo (80 mg, 35%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,6-7,3 (m, 5H), 4,10 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 503; LCMS TR = 3,50 min; TLC R_f = 0,40 (3:1 v/v CH₂Cl₂-Acetona).

ES 2 342 722 T3

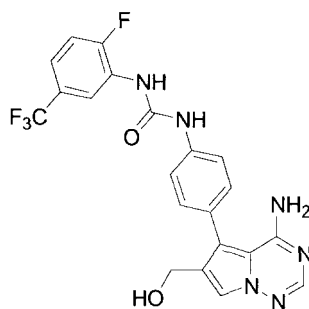
Intermediario F

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



Etapla 1

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



A una solución de THF (8,0 ml) se le agregó el intermediario E (80,0 mg, 0,16 mmol) seguido de DIBAL (0,8 ml, 0,8 mmol, solución 1,0M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente con agregado de DIBAL (2,4 ml, 2,4 mmol, solución 1,0M en THF) en tres lotes hasta que la HPLC indicó la terminación de la reacción. La reacción se diluyó con EtOAc y se templó con sal de Rochelle acuosa saturada. La reacción se extrajo con EtOAc (4x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó mediante HPLC (10-90% de ACN/ H_2O) dando un sólido color amarillo (40,0 mg, 55%). ^1H -RMN (CD_3CN) δ 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,42-7,32 (m, 4H), 4,50 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$; LCMS TR = 2,87 min.

Etapla 2

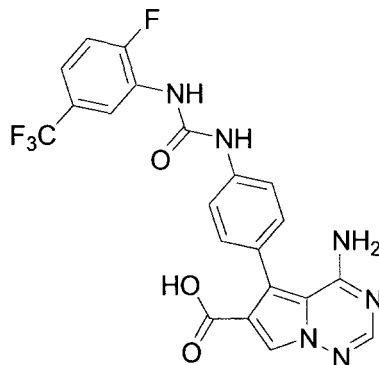
Preparación del compuesto del título

N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea (40,0 mg, 0,09 mmol) se disolvió en THF (5,0 ml) y a esto se le añadió reactivo de Dess-Martin Periodinano (44,0 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC indicó la terminación de la reacción. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado 1:1 (3x). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó mediante HPLC (10-90% de ACN/ H_2O) para dar un sólido color amarillo (35,0 mg, 88%). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 9,76 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$; LCMS TR = 2,95 min.

ES 2 342 722 T3

Intermediario G

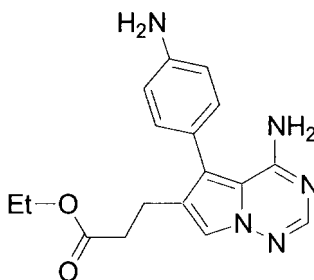
Preparación del ácido 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



A una solución del intermediario E (720,0 mg, 1,433 mmol) en 5 ml de MeOH y 3 ml de THF se le agregó NaOH 1M (3,58 ml, 3,58 mmol) y la reacción se dejó agitar a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre CHCl₃ y tampón de sulfato pH 2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido color marrón (623 mg, 92% de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,17 (bs, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,07 (3, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,0 (bs, 1H); EM [M+H]⁺ = 475,2; LCMS TR = 2,56 min; TLC R_f = 0,26 (1:1:0,02 v/v/v THF:CH₂Cl₂:MeOH).

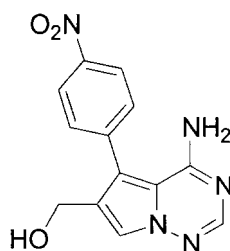
Intermediario H

Preparación de 3-[4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-il]propanoato de etilo



Etapas 1

Preparación de [4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metanol



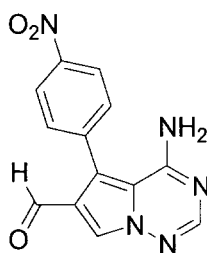
A una solución de THF (10 ml) se le agregó el intermediario A (500 mg, 1,53 mmol) seguido de DIBAL (3 ml, 3 mmol, solución 1,0M en tolueno). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó DIBAL

ES 2 342 722 T3

adicional (1,5 ml, 1,5 mmol, solución 1,0M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se templó con sal de Rochelle acuosa saturada. La reacción se extrajo con EtOAc (4x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un sólido bruto (435 mg, 100%) que se utilizó directamente en la próxima etapa sin purificación posterior. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 5,07 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=5,2$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$; LCMS TR = 0,59 min.

Etapa 2

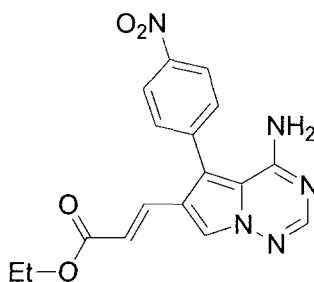
Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído



A una solución de THF (80 ml) se le agregó 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metanol (435 mg, 1,53 mmol) seguido de Reactivo Dess-Martin Periodinano (4 ml, 1,89 mmol, 15% en peso en CH_2Cl_2). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC indicó la terminación de la reacción (5 h). La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (1:1 v/v) (3x). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un sólido bruto de color amarillo (433 mg, 100%) que se utilizó directamente en la próxima etapa sin purificación posterior. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284$; LCMS TR = 2,48 min.

Etapa 3

Preparación de (2E)-3-[4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]acrilato de etilo



A una suspensión de hidruro de litio (68 mg, 4,0 mmol) en THF (5 ml) bajo atmósfera de N_2 se le agregó fosfinoacetato de trietilo (498 mg, 2,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a la mezcla de reacción se le agregó una suspensión de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído (433 mg, 1,53 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó lentamente NaHCO_3 acuoso seguido de EtOAc. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar un sólido bruto de color amarillo que se purificó por cromatografía de columna (10:90 a 90:10 v/v EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (480 mg, 89%). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,42 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354$; LCMS TR = 3,12 min.

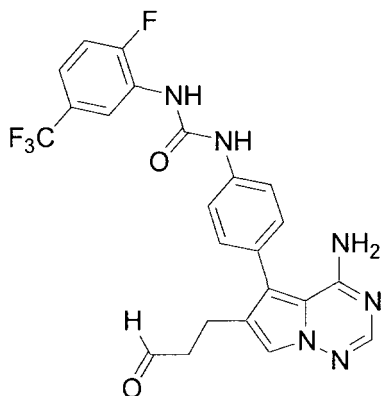
Etapa 4

Preparación del compuesto del título

Una suspensión de PtO_2 (16 mg, 0,070 mmol) en ácido acético (0,5 ml) se agregó a una suspensión de (2E)-3-[4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]acrilato de etilo (144 mg, 0,408 mmol) en ácido acético (2 ml) bajo atmósfera de N_2 . El matraz se evacuó y se llenó nuevamente con gas de hidrógeno (3x) y la reacción procedió bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1 día. Se agregó PtO_2 adicional (50 mg, 0,22 mmol) en ácido acético (0,5 ml) y la reacción procedió bajo atmósfera de H_2 durante otro día. La reacción se filtró a través de un taco de celite y se lavó con MeOH. Se evaporó hasta sequedad, se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 acuoso. La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo (120 mg, rendimiento 90%). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,06 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$; LCMS TR = 1,20 min.

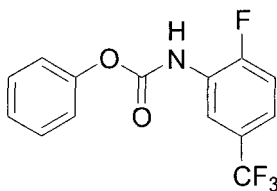
Intermediario I

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(3-oxopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



Etapa 1

Preparación de [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo

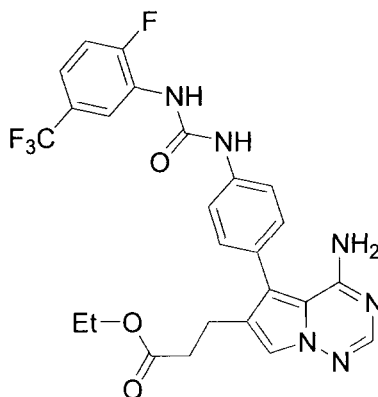


A una solución agitada de 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (3,00 g, 16,7 mmol) en THF (80 ml) se le agregó piridina (2,71 ml, 33,5 mmol), seguido de clorocarbonato de fenilo (3,15 ml, 25,1 mmol) a temperatura ambiente. Parte del sólido precipitó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua a la reacción y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua (2x) y se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de columna (10:90 a 30:70 v/v EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (3,1 g, 62%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,36 (br s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,59 a 7,47 (m, 2H), 7,46 a 7,38 (m, 2H), 7,30 a 7,20 (m, 3H); TLC $R_f = 0,39$ (9:1 v/v hexanos-EtOAc).

ES 2 342 722 T3

Etapa 2

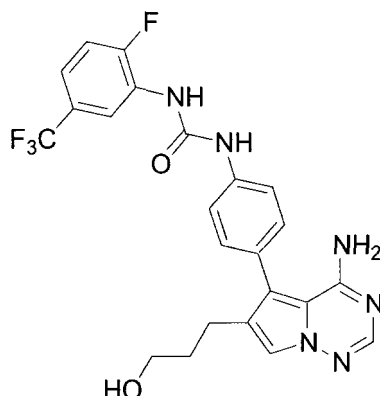
Preparación de 3-(4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-propanoato de etilo



A una solución de THF (2,0 ml) se le agregó el intermediario H (80 mg, 0,25 mmol) seguido de [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamat de fenilo (74 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (34 μ l, 0,25 mmol). La reacción se agitó a 0°C y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se concentró al vacío hasta sequedad y luego se purificó por cromatografía de columna (5:95 a 50:50 v/v EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (66 mg, 50%). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,40 a 7,31 (m, 4H), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$; LCMS TR = 3,29 min.

Etapa 3

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(3-hidroxipropil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



A una solución de THF (6 ml) se le agregó 3-(4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)propanoato de etilo (62 mg, 0,12 mmol) seguido de DIBAL (0,6 ml, 0,6 mmol, solución 1,0M en tolueno). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó DIBAL adicional (1,2 ml, 1,2 mmol, solución 1,0M en tolueno) y se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se templó con sal de Rochelle acuosa saturada. La reacción se extrajo con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido bruto de color amarillo (56 mg, 98%) que se utilizó directamente en la próxima etapa sin purificación posterior. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 a 7,31 (m, 4H), 3,50 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,77 a 1,65 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489$; LCMS TR = 2,50 min.

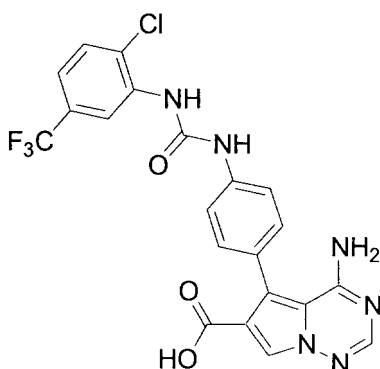
Etapa 4

Preparación del compuesto del título

5 A una solución de THF (5 ml) se le agregó *N*-{4-[4-amino-6-(3-hidroxipropil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-trifluorometil]fenil] urea (55 mg, 0,11 mmol) seguido de reactivo Dess-Martin Periodinano (0,29 ml, 0,14 mmol, 15% en peso en CH₂Cl₂). La reacción se agitó hasta que la HPLC indicó la terminación de la reacción (2 h). La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ acuoso saturado 1:1 (3x). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para
10 dar un sólido bruto de color amarillo (53mg, 96%) que se utilizó sin purificación posterior. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 a 7,28 (m, 6H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 487; LCMS TR = 2,62 min.

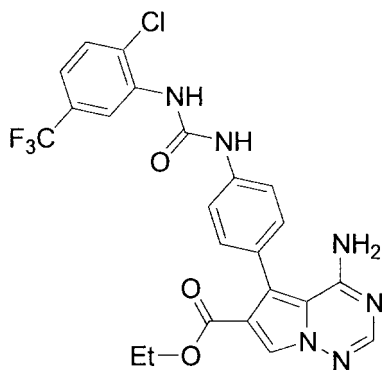
Intermediario J

15 Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxílico



Etapa 1

35 Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



55 A una solución de DCE (5 ml) se le agregó el intermediario B (300 mg, 1,01 mmol) seguido de 2-cloro-1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (0,32 ml, 2,12 mmol). La reacción se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se agregó HCl 2N ac (0,50 ml, 1,01 mmol) a la reacción seguido de DMF (5 ml). La solución se calentó a 80°C durante 1 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la solución se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con saturado NaHCO₃ ac. La capa ac se retro extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH). Las fracciones resultantes conteniendo el producto se concentraron y se trituraron usando CH₂Cl₂ y hexanos. El producto se filtró y se secó al vacío para dar 408 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color blanco (0,79 mmol, rendimiento 78%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 a 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 519; LCMS TR = 3,58 min; TLC R_f = 0,26 (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH).
65

ES 2 342 722 T3

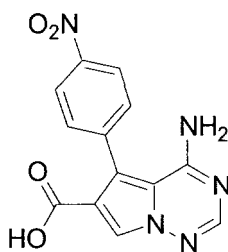
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

A una solución de MeOH (20 ml) y THF (50 ml) se le agregó 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil] amino}carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo (381 mg, 0,73 mmol) seguido de NaOH 1N ac (7,34 ml, 7,34 mmol). La reacción luego se calentó bajo N₂ a 60°C durante 17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la solución luego se evaporó parcialmente en evaporador rotativo y luego se trató con HCl 1N (7,34 ml, 7,34 mmol). Se formó un precipitado, el cual se recolectó y se lavó con agua dando 324 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color blanco (0,66 mmol, rendimiento 90%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,29 (br s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,05 (br s, 1H); EM [M+H]⁺ = 491; LCMS TR = 3,15 min; TLC R_f < 0,1 (5:4:1 v/v/v CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH).

Intermediario K

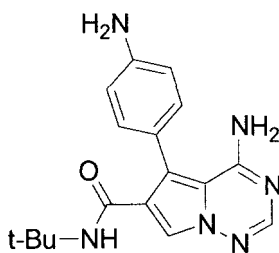
Preparación de ácido 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxílico



Una suspensión del intermediario A (1,04 g, 3,18 mmol) en EtOH (10 ml), THF (5 ml) y NaOH 1N (5,56 ml, 5,56 mmol) se agitó a 80°C durante 6 h. La solución homogénea se enfrió a temperatura ambiente y se trató gota a gota con HCl 1N (5,56 ml). La reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se trituroó con agua para dar el compuesto anterior en forma de un sólido color tostado. EM [M+H]⁺ = 300,2; LCMS TR = 1,37 min.

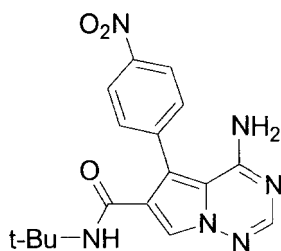
Intermediario L

Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-(ter-butil)-pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 4-amino-N-(ter-butil)-5-(4-nitrofenil)-pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



A una solución de tolueno (10 ml) se le agregó trimetil aluminio 2M en hexanos (1,37 ml, 2,75 mmol) seguido de 2-metilpropan-2-amina (0,14 ml, 1,37 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y

ES 2 342 722 T3

luego se agregó el intermediario A (300 mg, 0,92 mmol). La solución se calentó a 110°C durante 17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente se agregó HCl 1N lentamente hasta que cesó el burbujeo. Se agregó EtOAc seguido de una cuidadosa adición de NaHCO₃ ac. La solución se transfirió a un embudo de separación, la capa orgánica se recolectó y la fase acuosa se retro extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna (50:45:5 v/v/v CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH) para dar 181 mg del compuesto anterior (0,51 mmol, rendimiento 56%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H) 1,25 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 355; LCMS TR = 2,42 min.

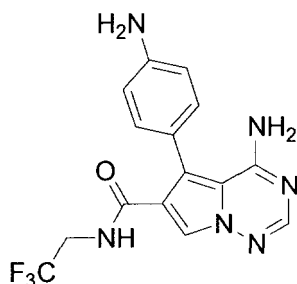
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-*N*-(*ter*-butil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,04 (br s, 1H), 1,14 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 325; LCMS TR = 1,38 min; TLC R_f = 0,15 (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

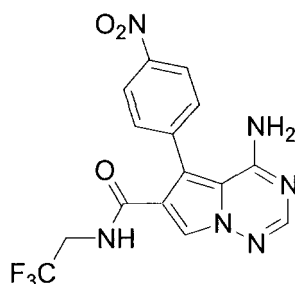
Intermediario M

Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



A una solución de cloruro de tionilo (15 ml) se le agregó el intermediario K (495 mg, 1,73 mmol) el cual se calentó a 50°C durante 3 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad fileteando con THF. La mezcla de reacción luego se diluyó con sal clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-etilamina (587 mg, 4,33 mmol) y trietilamina (1,15 ml, 8,66 mmol) en THF (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se evaporó en evaporador rotativo hasta sequedad, se diluyó con EtOAc (50 ml), se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (4 x 20 ml), se secó

ES 2 342 722 T3

(Na₂SO₄), se filtró, y se concentró hasta sequedad, luego se trituro con EtOAc/MeOH. El producto se recolectó para dar 490 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo (rendimiento 74%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,77 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,97 a 3,91 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 381,1; LCMS TR = 2,33 min).

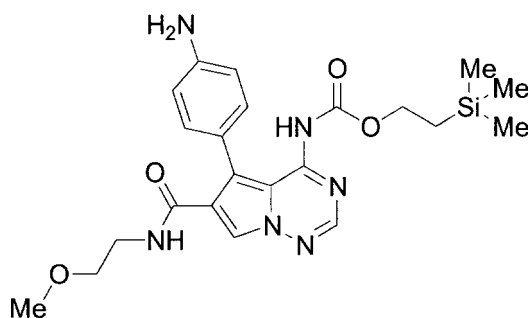
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-(4-nitrofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,03 a 3,85 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 351,2; LCMS TR = 1,14 min.

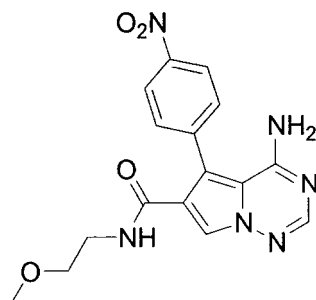
Intermediario N

Preparación de (5-(4-aminofenil)-6-{[(2-metoxietil)-amino]carbonil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)-etilo



Etapa 1

Preparación de 4-amino-*N*-(2-metoxietil)-5-(4-nitrofenil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida

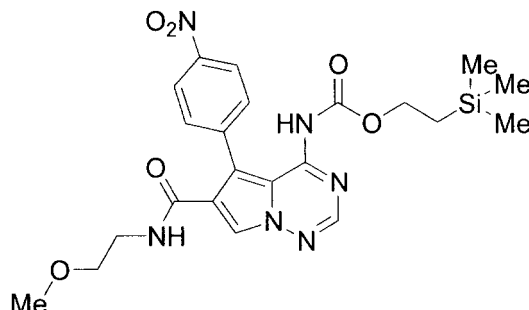


El procedimiento utilizado para la preparación de 4-amino-*N*-(*ter*-butil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida (Intermediario L etapa 1) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxietanamina con 2-metilopropan-2-amina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,28 a 3,26 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,16 a 3,14 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 357; LCMS TR = 1,83 min.

ES 2 342 722 T3

Etapa 2

Preparación de [6-[(2-metoxietil)amino]carbonil]-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



A una solución de DMF (100 ml) se le agregó 4-amino-*N*-(2-metoxietil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida (4,03 g, 11,3 mmol) seguido de 60% de NaH en peso en aceite mineral (1,13 g, 28,3 mmol). La solución se agitó durante 15 min y se agregó luego carbonato de 4-nitrofenilo 2-(trimetilsilil)etilo (3,52 g, 12,4 mmol). La solución se agitó bajo N₂ durante 2 h. Se agregó MeOH a la reacción hasta que cesó el burbujeo y luego se agregó EtOAc (50 ml). La solución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaOH 1N (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó (Na₂SO₄), y se purificó por cromatografía de columna para dar 3,60 g del compuesto anterior (7,15 mmol, rendimiento 63%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,87 a 5,86 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,48 a 3,46 (m, 2H), 3,36 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), -0,01 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 501; LCMS TR = 3,17 min.

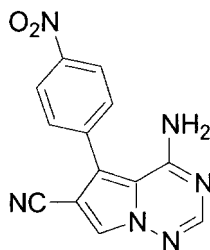
Etapa 3

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [6-[(2-metoxietil)amino]carbonil]-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo con el intermediario A. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,36 (br s, 2H), 3,99 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,29 a 3,25 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 0,88 a 0,84 (m, 2H), -0,01 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 471; LCMS TR = 3,04 min.

Intermediario O

Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carbonitrilo



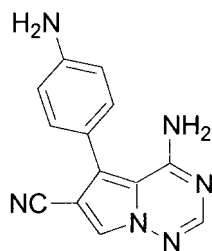
A una solución de piridina (8,75 ml) se le agregó 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído (Intermediario H, etapa 2) (500 mg, 1,77 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (135 mg, 1,94 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó anhídrido acético (366 ml, 3,88 mmol), y la solución se calentó a 80°C durante 17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción luego se evaporó parcialmente en evaporador rotativo y luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La solución se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se aisló mientras que las capas orgánicas se retro extrajeron con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta sequedad para

ES 2 342 722 T3

dar un sólido color marrón. Esto demostró ser una relación 1:1 del compuesto del título y *N*-[6-ciano-5-(4-nitro-fenil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-acetamida. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 a 8,30 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 7,79 a 7,68 (m, 4H), 1,74 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,2, 323,0$; LCMS TR = 2,48 min.

Intermediario P

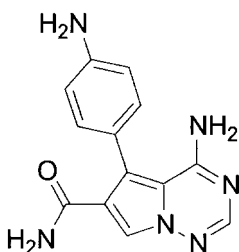
*Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carbonitrilo*



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario O con el intermediario A $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251,3$; LCMS TR = 0,40 min.

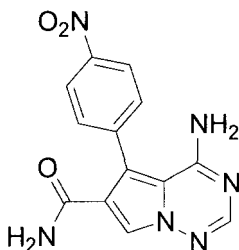
Intermediario Q

*Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida*



Etapas 1

*Preparación de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida*



Una mezcla del intermediario O (80 mg, 0,29 mmol) en ácido sulfúrico (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se templó lentamente con solución de bicarbonato de sodio saturado

ES 2 342 722 T3

hasta que cesó la evolución gaseosa. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y THF (3 x 5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró hasta sequedad para dar un sólido color marrón. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,1$; LCMS TR = 1,15 min.

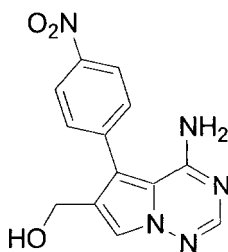
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (br s, 2H), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,3$; LCMS TR = 0,19 min.

Intermediario R

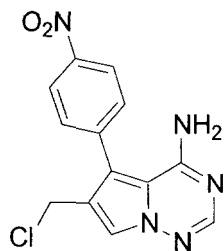
Preparación de [4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-il]metanol



A una solución de THF (10 ml) se le agregó el intermediario A (500 mg, 1,53 mmol) seguido de DIBAL (3 ml, 3 mmol, solución 1,0 M en tolueno). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó DIBAL adicional (1,5 ml, 1,5 mmol, solución 1,0 M en tolueno) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante otra hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se templó con sal de Rochelle acuosa saturada. La reacción se extrajo con EtOAc (4x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un sólido bruto (435 mg, 100%) que se utilizó directamente en la próxima etapa sin purificación posterior. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,07 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$; LCMS TR = 0,59 min.

Intermediario S

Preparación de 6-(clorometil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amina

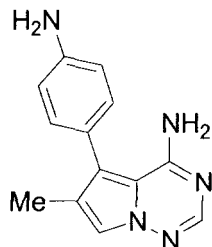


Una mezcla del intermediario R (522 mg, 1,83 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) se agitó a 50°C durante 1 h. Luego se concentró hasta sequedad para dar un sólido color marrón. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,70 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,3$; LCMS TR = 2,44 min.

ES 2 342 722 T3

Intermediario T

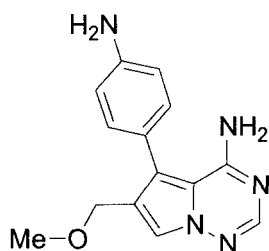
Preparación de 5-(4-aminofenil)-6-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-4-amina



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario S con el intermediario A. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240,3$; LCMS TR = 1,06 min.

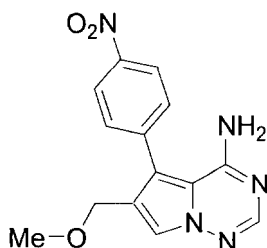
Intermediario U

Preparación de 5-(4-aminofenil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Etapa 1

Preparación de 6-(metoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución de cloruro de tionilo (20 ml) se le agregó el intermediario R (873 mg, 3,06 mmol) el cual se calentó a reflujo bajo N_2 durante 2 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad mezclando con CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción luego se diluyó con MeOH (20 ml) y luego se agregó 60% en peso de NaH con aceite mineral (489 mg, 12,2 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 6 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la solución se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad, se diluyó con EtOAc

ES 2 342 722 T3

(50 ml), se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (4 x 20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, y se purificó por cromatografía de columna (95:5 v/v CH₂Cl₂:MeOH). Las fracciones limpias resultantes se combinaron, se evaporaron, y se trituraron con CH₂Cl₂/éter dietílico. El producto se recolectó para dar 470 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo (1,57 mmol, rendimiento 51%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,21 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 300; LCMS TR = 2,07 min; TLC R_f = 0,54 (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

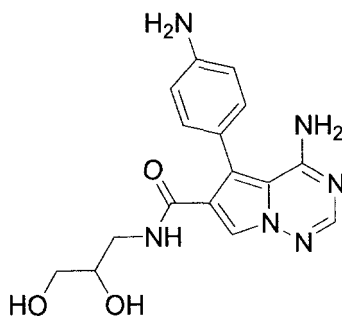
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-(metoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con el intermediario A. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), , 4,24 (s, 2H), 3,19 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 270; LCMS TR = 0,26 min; TLC R_f = 0,30 (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

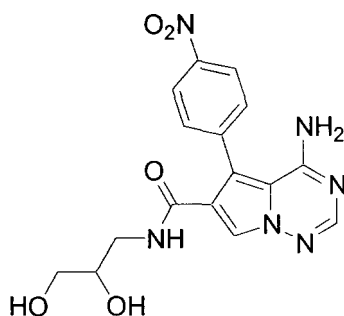
Intermediario V

Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-*N*-(2,3-dihidroxiopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 4-amino-*N*-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



A una solución del intermediario K (550 mg, 1,84 mmol), 3-amino-1,2-propanodiol (251 mg, 2,76 mmol), trietilamina (1,0 ml, 7,4 mmol), y DMF (20 ml) se agregó py-BOP (1051 mg, 2,02 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró primero con agua y luego con 30% de etanol acuoso para dar 318 mg del compuesto anterior en forma de un sólido naranja/amarillo (rendimiento 47%). EM [M+H]⁺ = 373,2; LCMS TR = 1,21.

ES 2 342 722 T3

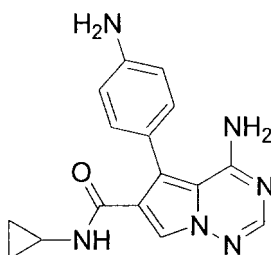
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 6 Hz, 1H) 7,02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,05 (bs, 1H), 4,75 (bs, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,38 a 3,43 (m, 1H), 3,36 a 3,16 (m, 3H), 3,03 a 2,85 (m, 1H). EM [M+H]⁺ = 343,2; LCMS TR = 1,02 min.

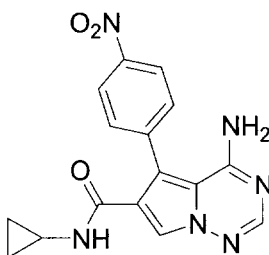
Intermediario W

Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-*N*-ciclopropil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 4-amino-*N*-ciclopropil-5-(4-nitrofenil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación de 4-amino-*N*-(*ter*-butil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida (Intermediario L etapa 1) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo ciclopropilamina con 2-metilopropan-2-amina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 2,67 a 2,59 (m, 1H), 0,62 a 0,54 (m, 2H), 0,46 a 0,41 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 339,2; LCMS TR = 1,40 min.

Etapa 2

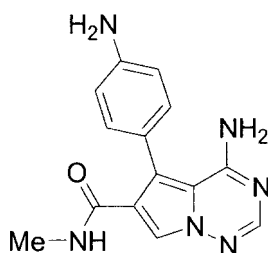
Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-*N*-ciclopropil-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,38 a 2,28 (m, 1H), 0,34 a 0,24 (m, 2H), 0,067 a -0,032 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 309,3; LCMS TR = 0,23 min.

ES 2 342 722 T3

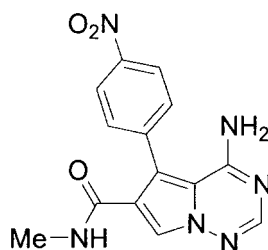
Intermediario X

Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 4-amino-N-metil-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



A una solución de cloruro de tionilo (10 ml) se le agregó el intermediario K (300 mg, 1,00 mmol) el cual se calentó a 50°C durante 3 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad mezclando con THF. La mezcla de reacción luego se diluyó con 2M metilamina en THF (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad, se diluyó con EtOAc (50 ml), se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (4 x 20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad. luego se trituró con EtOAc/MeOH. El producto se recolectó para dar 240 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo (240 mg, rendimiento 76%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,60 a 3,55 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 313,2; LCMS TR = 0,58 min).

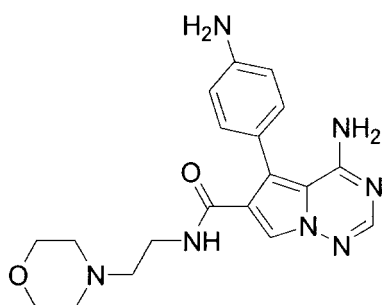
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-N-metil-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,19 a 4,12 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 281,3; LCMS TR = 1,03 min.

Intermediario Y

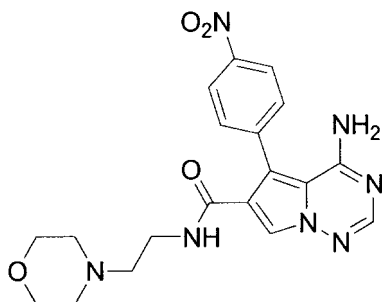
Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)-N-(2-morfolin-4-iletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



ES 2 342 722 T3

Etapla 1

Preparación de 4-amino-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación de 4-amino-*N*-metil-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida (Intermediario X etapa 1) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-morfolin-4-iletilamina con metilamina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,66 a 3,61 (m, 4H), 3,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,49 a 2,40 (m, 6H); EM [M+H]⁺ = 412,2; LCMS TR = 0,28 min.

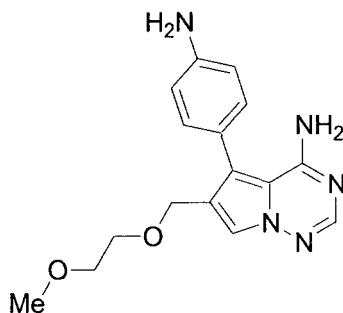
Etapla 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida con el intermediario A. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (br s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,64 a 3,57 (m, 4H), 3,42 a 3,36 (m, 2H), 2,35 a 2,27 (m, 6H); EM [M+H]⁺ = 382,3; LCMS TR = 0,17 min.

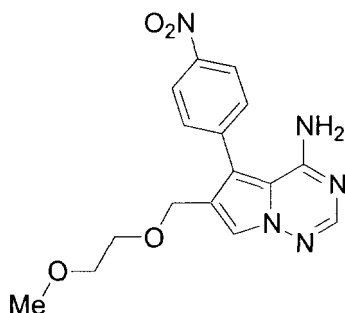
Intermediario Z

Preparación de 5-(4-aminofenil)-6-[(2-metoxietoxi)-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Etapla 1

Preparación de 6-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(4-nitrofenil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



ES 2 342 722 T3

El procedimiento utilizado para la preparación de 6-(metoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (Intermediario U etapa 1) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxi-etanol con metanol. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,59 a 3,49 (m, 4H), 3,33 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,1$; LCMS TR = 2,14 min.

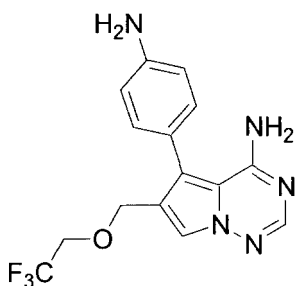
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con el intermediario A. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,57 a 3,47 (m, 4H), 3,32 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314,3$; LCMS TR = 0,25 min.

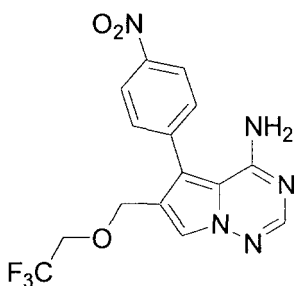
Intermediario AA

Preparación de 5-(4-aminofenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Etapa 1

Preparación de 5-(4-nitrofenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



El procedimiento utilizado para la preparación de 6-(metoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (Intermediario U etapa 1) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,2-trifluoro-etanol con metanol. $^1\text{H-RMN}$ (Acetona- d_6) δ 8,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,04 a 3,94 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368,3$; LCMS TR = 2,68 min.

Etapa 2

Preparación del compuesto del título

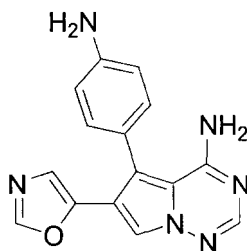
El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-(4-nitrofenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con el intermediario A.

ES 2 342 722 T3

^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,93 a 3,72 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338,2$; LCMS TR = 1,69 min.

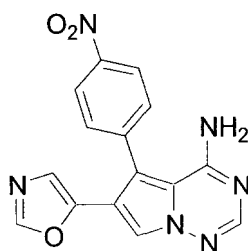
5 Intermediario AB

Preparación de 5-(4-aminofenil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



25 Etapa 1

Preparación de 5-(4-nitrofenil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



45 A una solución de 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído (Intermediario H, etapa 2) (692 mg, 2,44 mmol) se le agregó isocianuro de asimetilo (477 mg, 2,44 mmol) y carbonato de potasio (338 mg, 2,44 mmol) en MeOH. La solución se dejó agitar a reflujo durante toda la noche. La solución se secó y se diluyó con EtOAc (50 ml) y THF (50 ml). Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción. La solución se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se aisló y se lavó con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se retro extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron sobre gel de sílice, y se purificaron por cromatografía de columna (100% CH_2Cl_2 saltando a 95:5 v/v CH_2Cl_2 -EtOAc) para dar 310 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo (rendimiento 39%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,70 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323,2$; LCMS TR = 2,57 min.

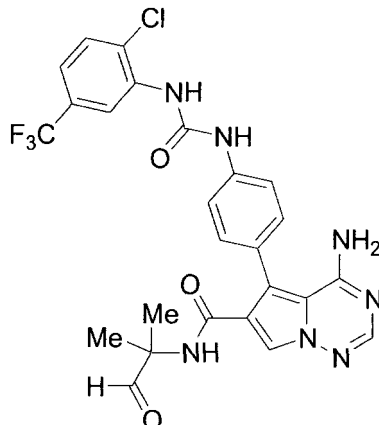
Etapa 2

60 *Preparación del compuesto del título*

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-(4-nitrofenil)-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con el intermediario A. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,2$; LCMS TR = 1,23 min.

Intermediario AC

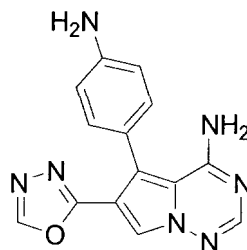
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}-N-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario F (Etapa 2) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-{4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida con N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 560,1; LCMS TR = 3,36 min.

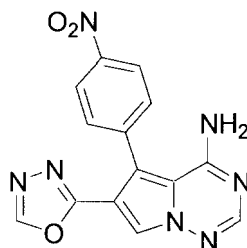
Intermediario AD

Preparación de 5-(4-aminofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Etapa 1

Preparación de 5-(4-nitrofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



A una solución de cloruro de tionilo (5 ml) se le agregó el intermediario K (183 mg, 0,613 mmol) el cual se calentó a 50°C durante 3 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad mezclando con THF. La mezcla de reacción luego se diluyó con piridina (5 ml), se agregó hidrazina

ES 2 342 722 T3

(100 mg, 3,15 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad, se diluyó con trimetoxi-metano (10 ml), y se agitó a reflujo durante 5 horas. La solución se evaporó por evaporador rotativo hasta sequedad, y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (27 mg, 14%); ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324,2$; LCMS TR = 2,07 min.

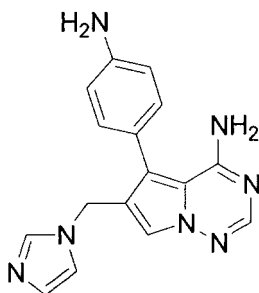
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-(4-nitrofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con el intermediario A. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294,2$; LCMS TR = 0,21 min.

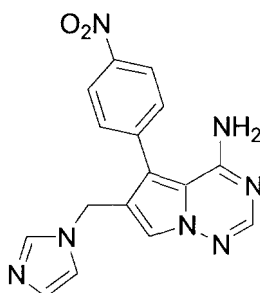
Intermediario AE

Preparación de 5-(4-amino-fenil)-6-imidazol-1-ilmetil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



Etapa 1

Preparación de 6-imidazol-1-ilmetil-5-(4-nitro-fenil)-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina



El procedimiento utilizado para la preparación de 6-(metoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (Intermediario U etapa 1) se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo imidazol con metanol. ^1H -RMN (Acetona- d_6) δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,14 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,0$; LCMS TR = 0,25 min.

Etapa 2

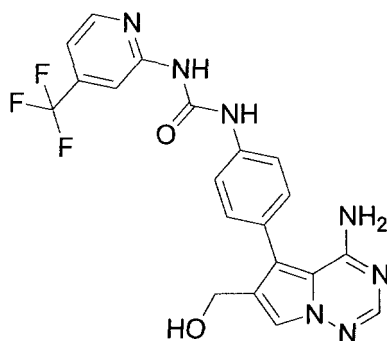
Preparación del compuesto del título

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-imidazol-1-ilmetil-5-(4-nitro-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina con el intermediario A. EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306,0$; LCMS TR = 1,02 min.

ES 2 342 722 T3

Intermediario AF

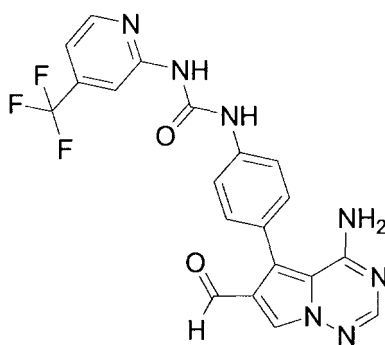
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El ejemplo 51 (0,25 g, 0,515 mmol) se suspendió en THF (5 ml) y se trató con solución 1M de DIBAL en THF (2 ml, 2,06 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se templó con solución de NH_4Cl saturado. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y el producto bruto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica luego se lavó con agua y solución de NaCl saturado. La capa orgánica luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido remanente luego se trituró con EtOAc y se filtró dando 0,22 g del producto en forma de un sólido color tostado (0,496 mmol, 96% de rendimiento). ^1H -RMN (DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 4,95 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444,0$; LCMS TR = 2,3 min.

Intermediario AG

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

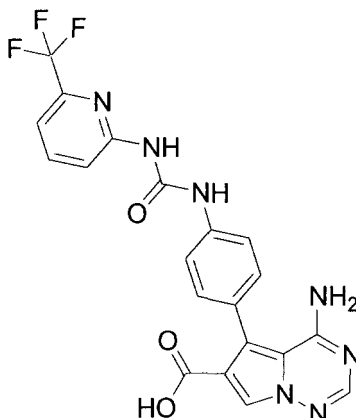


El intermediario AF (1,9 g, 4,29 mmol) se suspendió en THF (20 ml) y se trató con Dess-Martin periodinano (2,0 g, 4,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se templó con solución de NHCO_3 saturado con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se agitó durante 1 hora luego se transfirió a un embudo de separación. El producto bruto se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución de NaCl saturado. La capa orgánica luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido remanente luego se trituró con EtOAc y se filtró dando 1,8 g del producto en forma de un sólido color tostado (4,08 mmol, 95% de rendimiento). ^1H -RMN (DMSO) δ 10,05 (bs, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,0$; LCMS TR = 2,81 min.

ES 2 342 722 T3

Intermediario AH

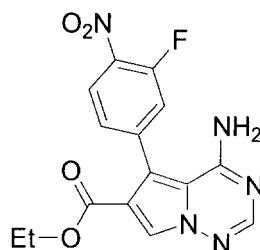
Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[(6-(trifluorometil)-piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario G se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 144 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO) δ 10,29 (bs, 1H), 8,03 a 7,96 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 458,1; LCMS TR = 2,51 min.

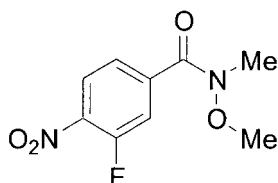
Intermediario AI

Preparación de 4-amino-5-(3-fluoro-4-nitrofenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



Etapas 1

Preparación de 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-nitrobenzamida



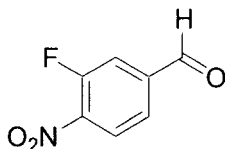
A una solución de CH₂Cl₂ (1L) se le agregó ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (100 g, 540 mmol) y EDCI (155,3 g, 810 mmol) seguido de NMM (178 ml, 1,62 mol) y clorhidrato de N-metoximetanamina (79,0 g, 810 mmol). La solución se dejó agitar bajo N₂ a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con HCl 1N (1 L), se transfirió a un embudo de separación, y se separó. La fase orgánica se lavó con NaOH 1N (2 x 500 ml) y agua (250 ml). Todas las capas acuosas se retro extrajeron con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 102,3 g del compuesto anterior en

ES 2 342 722 T3

forma de un sólido color amarillo (448 mmol, rendimiento 83%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 a 8,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 a 7,76 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,60 a 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 229,1; LCMS TR = 2,27 min.

Etapa 2

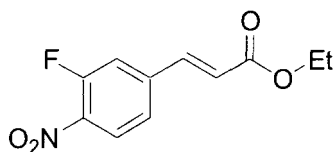
Preparación de 3-fluoro-4-nitrobenzaldehído de etilo



A una solución de THF (800 ml) enfriada en un baño de sal/agua helado se le agregó 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-nitrobenzamida seguido de la adición de DIBAL 1 M en THF mediante un embudo de adición durante 30 min. La solución se dejó agitar bajo N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se diluyó cuidadosamente con HCl 1N (500 ml) y EtOAc (500 ml), se transfirió un embudo de separación, y se separó. La fase orgánica se lavó con HCl 1N (3 x 250 ml), NaOH 1N (2 x 250 ml), y agua (250 ml). Todas las capas acuosas se retro extrajeron con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 67 g del compuesto anterior (396 mmol, rendimiento 88%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,06 (s, 1H), 8,36 a 8,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 a 8,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,95 a 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

Etapa 3

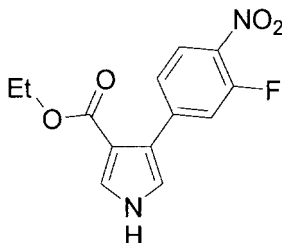
Preparación de (2E)-3-(3-fluoro-4-nitrofenil)acrilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario H etapa 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-fluoro-4-nitrobenzaldehído de etilo con 4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carbaldehído. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 a 8,13 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 a 8,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,79 a 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 a 7,67 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,93 a 6,87 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,24 a 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 a 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LCMS TR = 3,18.

Etapa 4

Preparación de 4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

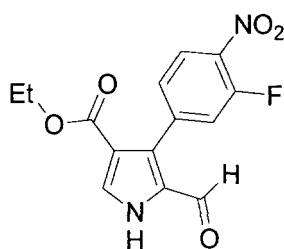


El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario A etapa 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo (2E)-3-(3-fluoro-4-nitrofenil)acrilato de etilo con (2E)-3-(4-nitrofenil)acrilato. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,86 (s, 1H), 8,10 a 8,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 a 7,71 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,57 a 7,54 (m, 2H), 7,31 a 7,30 (m, 1H), 4,18 a 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,25 a 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS TR = 3,05 min.

ES 2 342 722 T3

Etapla 5

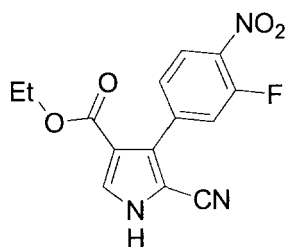
Preparación de 4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario A etapa 2 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo con 4-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,17 a 8,13 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 a 7,74 (m, 2H), 7,52 a 7,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,13 a 4,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 a 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS TR = 2,92.

Etapla 6

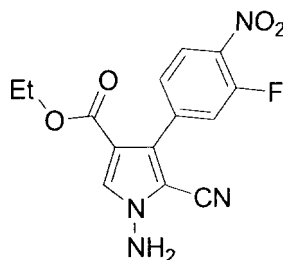
Preparación de 5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario A etapa 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo con 5-formil-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,29 (s, 1H), 8,22 a 8,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 a 7,71 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,51 a 7,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,16 a 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,18 a 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapla 7

Preparación de 1-amino-5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario A etapa 5 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo etilo 5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato con 5-ciano-4-(nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 a 8,21 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,49 a 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (s, 2H).

ES 2 342 722 T3

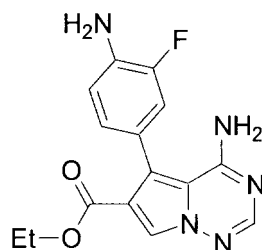
Etapa 8

Preparación del compuesto del título

5 A una solución de EtOH (75 ml) se le agregó 1-amino-5-ciano-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,68 g, 5,28 mmol) y acetato de formamidina (5,49 g, 52,8 mmol). La solución se calentó a 80°C durante 17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la solución se trató con agua y se formó un precipitado el cual se filtró y se lavó con agua adicional. El sólido luego se suspendió en DCM y Et₂O. El sólido se recolectó y se lavó con Et₂O dando
10 a 1,22 g de un sólido color amarillo-naranja (3,52 mmol, rendimiento 67%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,18 a 8,14 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 a 7,63 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,41 a 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,12 a 4,07 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,13 a 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 346,2; LCMS TR = 2,77 min.

Intermediario AJ

15 *Preparación de 4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo*



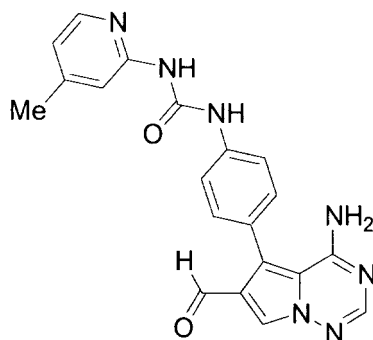
30

El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario 2 con el intermediario A. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,04 a 7,01 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,88 a 6,85 (m, 2H), 6,81 a 6,77 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,11 a 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,15 a 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 316,1; LCMS TR = 2,16 min.

35

Intermediario AK

40 *Preparación de N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-(4-metilpiridin-2-il)urea*



45

50

55

60

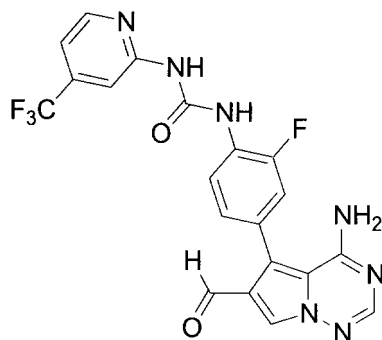
El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 258 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 a 8,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 a 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,45 a 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,87 a 6,85 (m, 1H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 388,1; LCMS TR = 2,09 min.

65

ES 2 342 722 T3

Intermediario AL

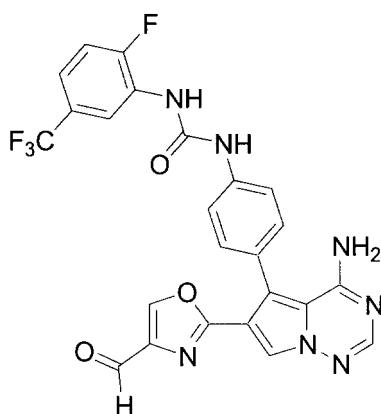
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 242 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 10,13 a 10,08 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,55 a 8,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,34 a 8,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,48 a 7,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,39 a 7,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,29 a 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); EM [M+H]⁺ = 459,9; LCMS TR = 2,96 min.

Intermediario AM

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(4-formil-1,3-oxazol-2-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

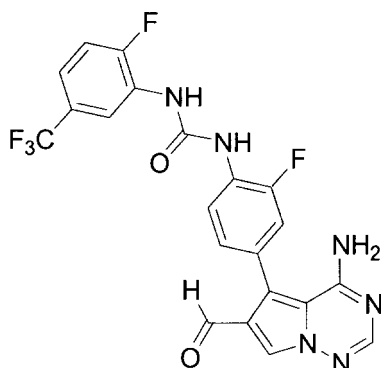


El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 237 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 a 8,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 a 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,53 a 7,48 (m, 1H), 7,42 a 7,40 (m, 3H); EM [M+H]⁺ = 526,1; LCMS TR = 2,93 min.

ES 2 342 722 T3

Intermediario AN

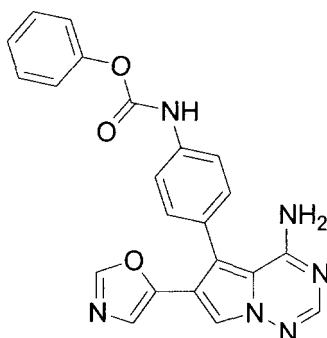
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 249 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,65 a 8,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,34 a 8,29 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,54 a 7,40 (m, 3H), 7,27 a 7,25 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); EM [M+H]⁺ = 477,1; LCMS TR = 3,07 min.

Intermediario AO

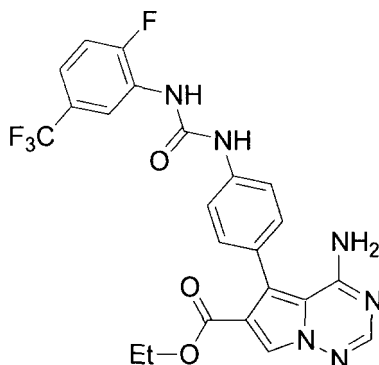
Preparación de {4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}carbamato de fenilo



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario C se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario B. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 a 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 a 7,38 (m, 4H), 7,28 a 7,23 (m, 3H), 6,54 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 413,1; LCMS TR = 2,51 min.

Ejemplo 1

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

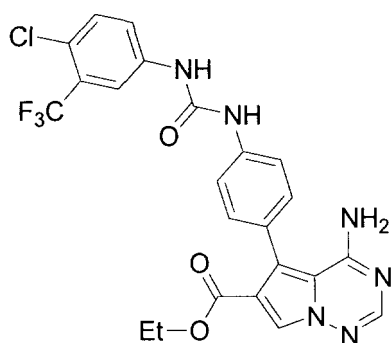


ES 2 342 722 T3

A una solución de DCE (2 ml) se le agregó el intermediario B (75 mg, 0,25 mmol) seguido de 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (52 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío hasta sequedad y luego se purificó por HPLC preparativa (10-90% de ACN/H₂O con 0,1% de TFA). Las fracciones resultantes se transfirieron a un embudo de separación, se diluyeron con EtOAc (20 ml), se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y H₂O (20 ml). La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró hasta sequedad para dar 30 mg del compuesto anterior (0,060 mmol, rendimiento 24%) ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,63 a 8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 a 7,53 (m, 2H), 7,51 a 7,48 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,34 a 7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 1H), 4,11 a 4,06 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,13 a 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 503; LCMS TR = 3,22 min; TLC R_f = 0,15 (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

Ejemplo 2

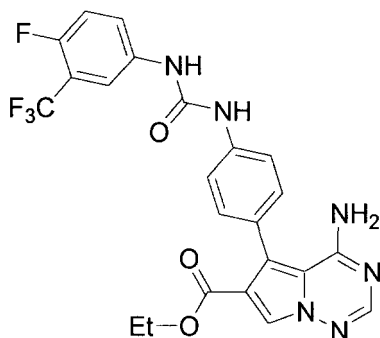
Preparación de 4-amino-5-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-cloro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y purificando por cromatografía de columna (5:4:1 v/v/v CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,22 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 a 7,53 (m, 2H), 7,32 a 7,30 (m, 2H), 4,10 a 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,12 a 1,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 519; LCMS TR = 3,06 min; TLC R_f = 0,48 (5:4:1 v/v/v CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH).

Ejemplo 3

Preparación de 4-amino-5-{4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



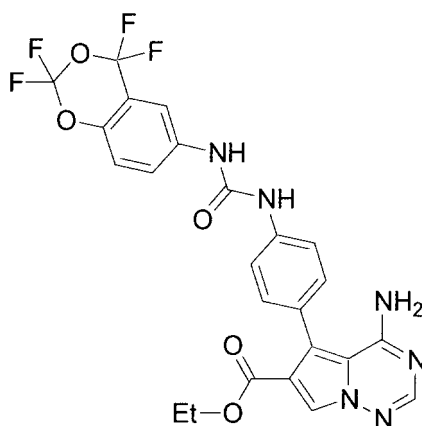
A una solución de THF (1 ml) se le agregó el intermediario C (55 mg, 0,13 mmol) seguido de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (30 μl, 0,24 mmol) y trietilamina (55 μl, 0,40 mmol). La reacción se agitó a 40°C durante 48 horas. La solución se concentró al vacío hasta sequedad y luego se purificó por HPLC preparativa (10-100% de

ES 2 342 722 T3

ACN/H₂O con 0,1% de TFA). Las fracciones resultantes se combinaron, se concentraron al vacío, se diluyeron con EtOAc (5 ml), y se lavaron con Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se combinó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró hasta sequedad para dar 37 mg del compuesto anterior (0,074 mmol, rendimiento 56%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 a 7,62 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 503; LCMS TR = 3,02 min.

Ejemplo 4

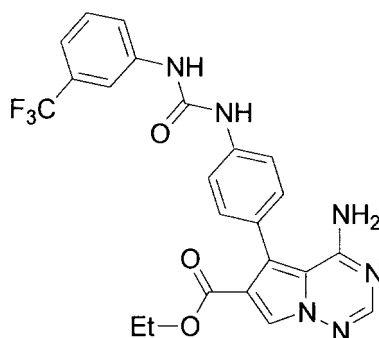
Preparación de 4-amino-5-[4-([[(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]carbonil)amino]fenil]pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario D con el intermediario C, y 2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-amina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 547; LCMS TR = 3,29 min.

Ejemplo 5

Preparación de 4-amino-5-[4-([[(3-(trifluorometil)fenil]-amino]carbonil)amino]fenil]pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



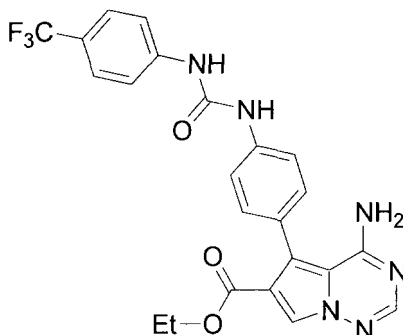
El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,93 (br

ES 2 342 722 T3

s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); EM $[M+H]^+ = 485$; LCMS TR = 3,43 min.

Ejemplo 6

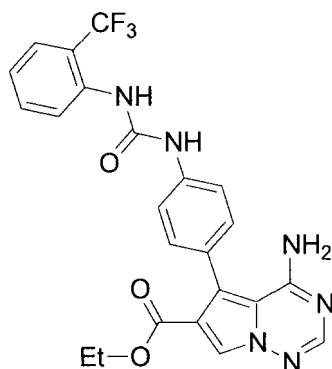
Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,60 a 7,55 (m, 4H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[M+H]^+ = 485$; LCMS TR = 3,47 min.

Ejemplo 7

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-(trifluorometil)fenil)amino]-carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

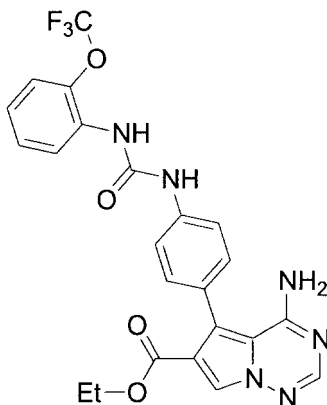


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 a 7,56 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[M+H]^+ = 485$; LCMS TR = 2,80 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 8

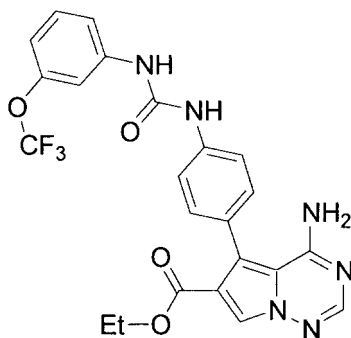
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-(trifluorometoxi)fenil)amino]-carbonil}amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-(trifluorometoxi)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,26 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,40 a 7,28 (m, 4H), 7,14 a 7,07 (m, 1H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$; LCMS TR = 3,07 min.

Ejemplo 9

Preparación de 4-amino-5-{4-[(3-(trifluorometoxi)fenil)amino]-carbonil}amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

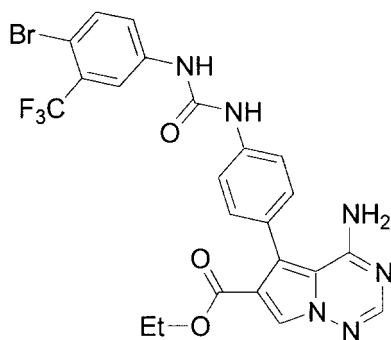


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-(trifluorometoxi)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 a 7,28 (m, 5H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,57 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$; LCMS TR = 3,08 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 10

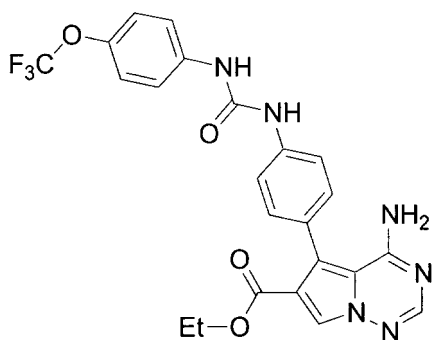
Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 a 7,54 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563$; LCMS TR = 3,19 min.

Ejemplo 11

Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometoxi)fenil)-amino]-carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

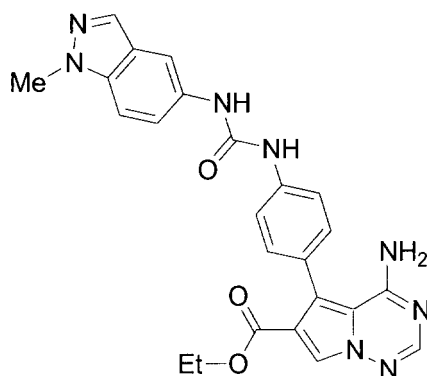


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(trifluorometoxi)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$; LCMS TR = 3,11 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 12

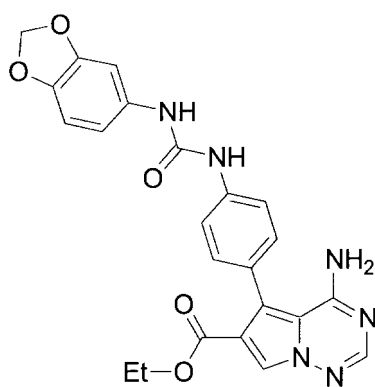
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-metil-1H-indazol-5-amina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59 a 7,51 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 471; LCMS TR = 2,90 min.

Ejemplo 13

Preparación de 4-amino-5-(4-{{[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-carbonil]amino}fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

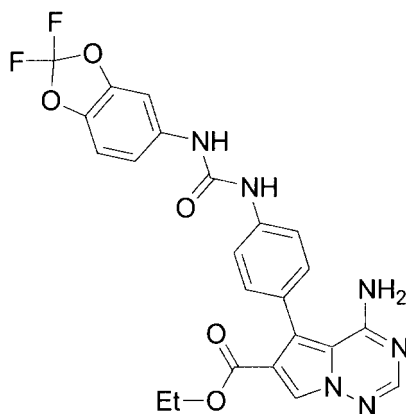


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,3-benzodioxol-5-amina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 461; LCMS TR = 3,04 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 14

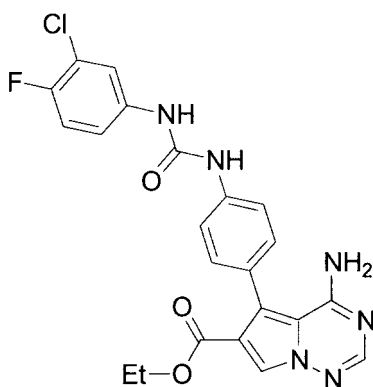
Preparación de 4-amino-5-[4-([(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,92 (br s, 1H), 4,09 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497$; LCMS TR = 3,44 min.

Ejemplo 15

Preparación de 4-amino-5-[4-([(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

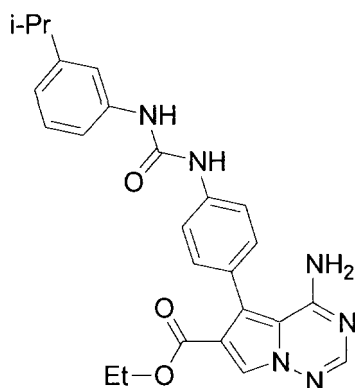


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-cloro-4-fluoroanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 6,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 a 7,27 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,09 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469$; LCMS TR = 3,37 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 16

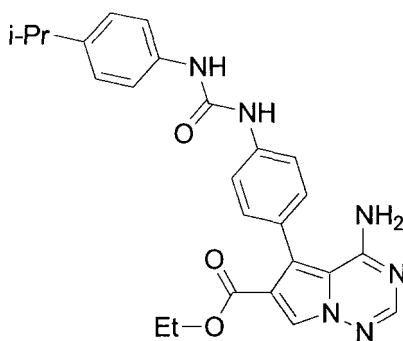
Preparación de 4-amino-5-[4-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)-amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-isopropilanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,39 a 7,32 (m, 3H), 7,26 a 7,19 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$; LCMS TR = 3,07 min.

Ejemplo 17

Preparación de 4-amino-5-[4-([(4-isopropilfenil)amino]carbonil)-amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

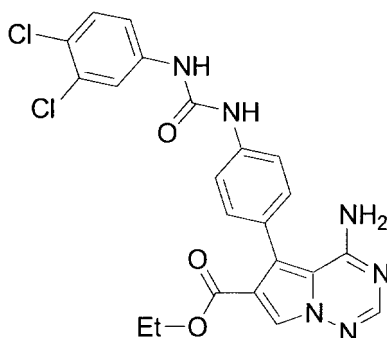


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-isopropilanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37 a 7,32 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$; LCMS TR = 3,09 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 18

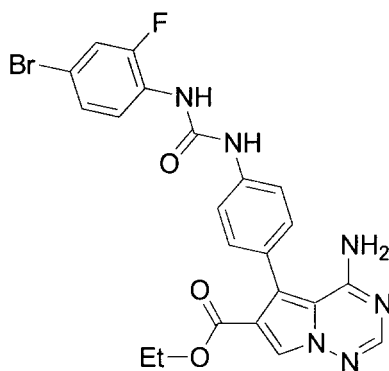
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3,4-diclorofenil)amino]carbonil}-amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-dicloroanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44 a 7,29 (m, 4H), 6,92 (s, 2H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485$; LCMS TR = 3,14 min.

Ejemplo 19

Preparación de 4-amino-5-[4-({[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

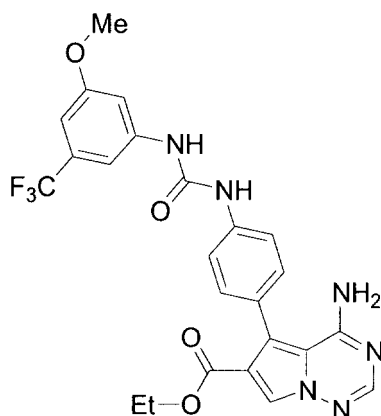


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-bromo-2-fluoroanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 8,12 a 8,07 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,42 a 7,27 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513$; LCMS TR = 3,42 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 20

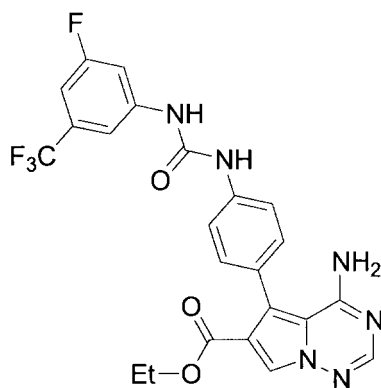
Preparación de 4-amino-5-{4-[(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-metoxi-5-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 a 7,35 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 515; LCMS TR = 3,11 min.

Ejemplo 21

Preparación de 4-amino-5-{4-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

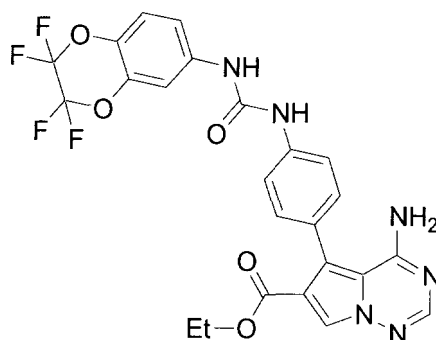


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 503; LCMS TR = 3,56 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 22

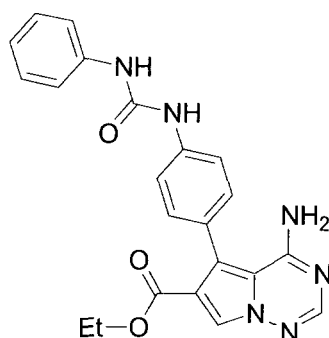
Preparación de 4-amino-5-[4-([(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)amino]carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 547; LCMS TR = 3,66 min.

Ejemplo 23

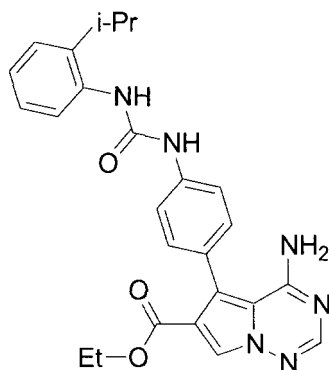
Preparación de 4-amino-5-[4-[(anilincarbonil)amino]fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 a 7,27 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 417; LCMS TR = 2,53 min.

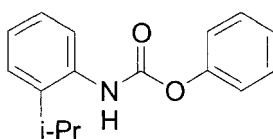
Ejemplo 24

Preparación de 4-amino-5-[4-([(2-isopropilfenil)amino]-carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



Etapa 1

Preparación de (2-isopropilfenil)carbamato de fenilo



A una solución agitada de 2-isopropilanilina (200 mg, 1,5 mmol) en THF (9 ml) se le agregó piridina (0,24 ml, 3,0 mmol), luego cloroformato de fenilo (0,28 ml, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Parte del sólido precipitó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se agregó agua a la reacción y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua (5 ml) y se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se cristalizó de EtOAc-hexanos (1:9 v/v) para dar el compuesto del título (130 mg, 34%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 7,44 a 7,36 (m, 2H), 7,35 a 7,28 (m, 2H), 7,25 a 7,14 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H); TLC R_f = 0,33 (9:1 v/v hexanos-EtOAc).

Etapa 2

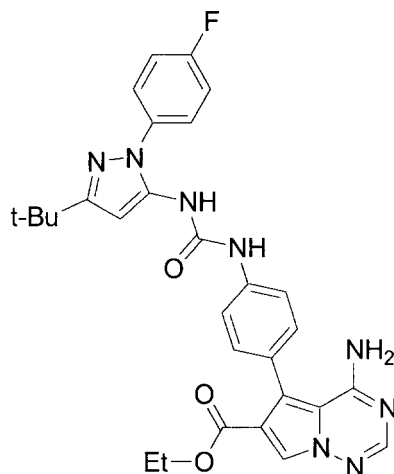
Preparación del compuesto del título

A una solución de THF (1,5 ml) se le agregó (2-isopropilfenil)carbamato de fenilo (43 mg, 0,17 mmol) seguido del intermediario B (50 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (23 μl , 0,17 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 36 horas. La solución se concentró al vacío hasta sequedad y luego se purificó por HPLC preparativa (10-100% de ACN/ H_2O con 0,1% de TFA). Las fracciones resultantes se combinaron y se concentraron al vacío. Se agregó EtOAc (5 ml) y se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado (5 ml). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se combinó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró hasta sequedad para dar 19 mg del compuesto anterior (0,042 mmol, rendimiento 25%). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 a 7,49 (m, 1H), 7,38 a 7,32 (m, 3H), 7,21 a 7,16 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 a 3,18 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 459; LCMS TR = 3,31 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 25

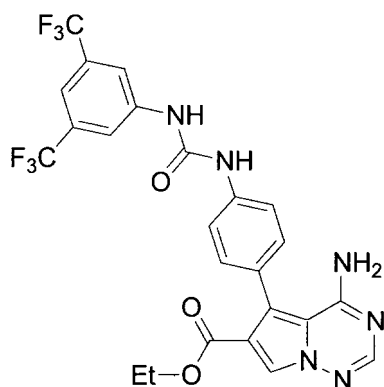
Preparación de 4-amino-5-{4-[(3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina con 2-isopropilanilina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 9,1, 5,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 557; LCMS TR = 3,12 min.

Ejemplo 26

Preparación de 4-amino-5-{4-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

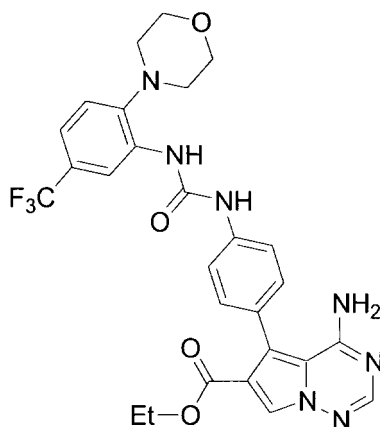


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,5-bis(trifluorometil)anilina durante 2-isopropilanilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,11 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 553; LCMS TR = 3,40 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 27

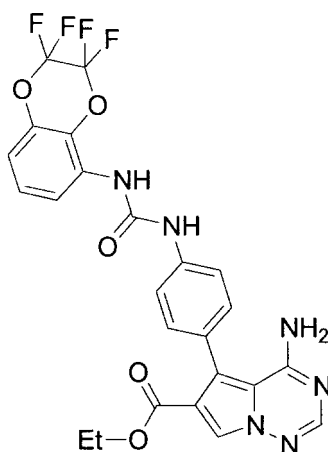
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)anilina con 2-isopropilanilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H) 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,42 a 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 a 3,93 (m, 4H), 2,98 a 2,89 (m, 4H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 570$; LCMS TR = 3,18 min.

Ejemplo 28

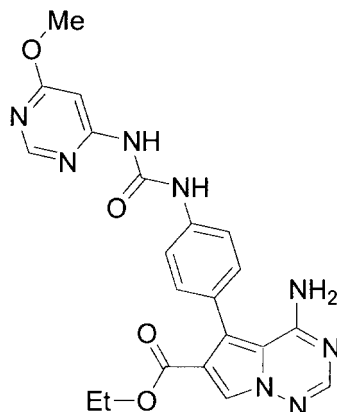
Preparación de 4-amino-5-[4-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina con 2-isopropilanilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547$; LCMS TR = 3,27 min.

Ejemplo 29

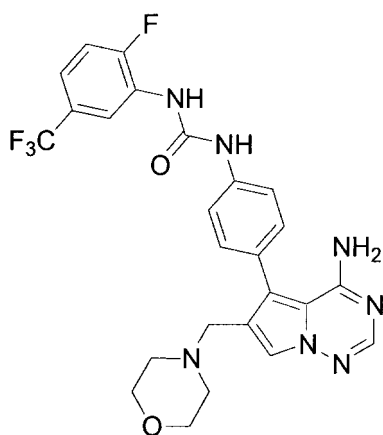
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(6-metoxipirimidin-4-il)amino]-carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-metoxipirimidin-4-amina con 2-isopropilanilina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 449; LCMS TR = 2,94 min.

Ejemplo 30

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

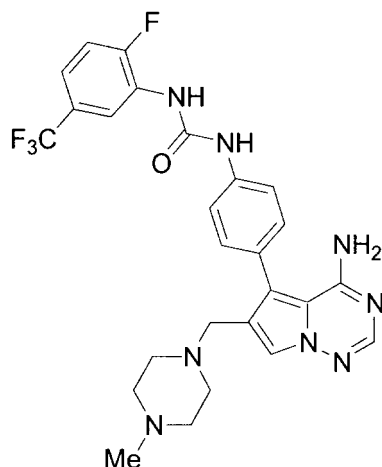


A una solución del intermediario F (40,0 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se le agregó AcOH (0,03 ml, 0,46 mmol) y morfolina (0,01 ml, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (49,0 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaHCO₃ ac saturado (2x). La fase acuosa se retro extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O) para dar el compuesto del título (30 mg, 70%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,65-3,62 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,40-2,36 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 530; LCMS TR = 2,22 min; TLC R_f = 0,27 (1:3 v/v Acetona: CH₂Cl₂).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 31

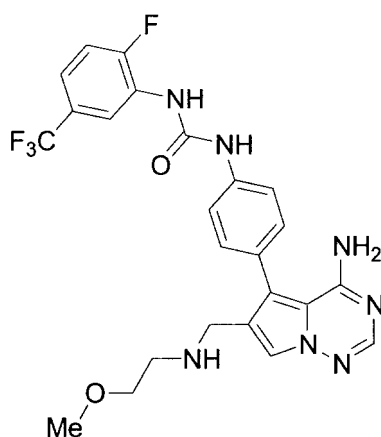
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-metilpiperazina con morfolina y purificando por TLC preparativa (20:180:1 v/v/v MeOH-CH₂Cl₂-NH₄OH). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,32 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 543; LCMS TR = 2,15 min; TLC R_f = 0,23 (20:180:1 v/v/v MeOH-CH₂Cl₂-NH₄OH).

Ejemplo 32

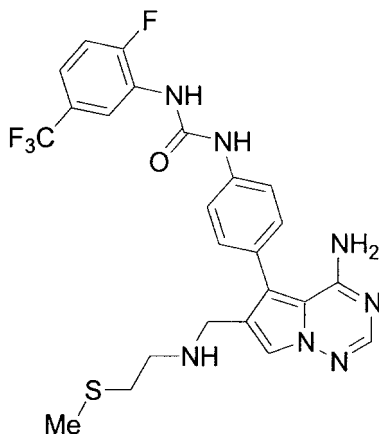
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[(2-metoxietil)amino]metil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxietanamina con morfolina y purificando por MPLC (Analogix) usando 0-15% de MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 a 8,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 a 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 a 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 a 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,48 a 3,46 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,91 a 2,89 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 518; LCMS TR = 2,26 min; TLC R_f = 0,30 (15:85 v/v MeOH-CH₂Cl₂).

Ejemplo 33

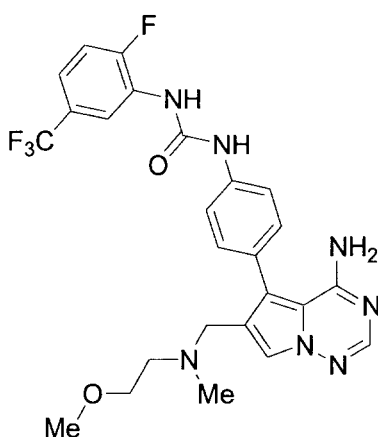
Preparación de *N*-[4-[4-amino-6-([2-(metilotio)etil]amino)-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-(metilotio)etanamina con morfolina y purificando por MPLC (Analogix) usando 0-15% de MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 a 8,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 a 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 a 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,35 a 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,75 a 2,72 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,58 a 2,55 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 534; LCMS TR = 2,36 min; TLC R_f = 0,50 (15:85 v/v MeOH-CH₂Cl₂).

Ejemplo 34

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[(2-metoxietil)(metil)amino]-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea

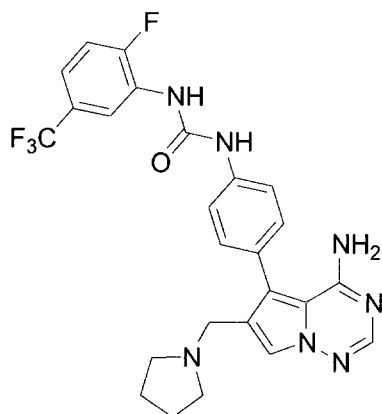


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxi-*N*-metiloetanamina con morfolina y purificando por MPLC (Analogix) usando 0-15% de MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 a 8,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 a 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 a 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,35 a 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,47 a 3,44 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,79 a 2,77 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 532; LCMS TR = 2,69 min; TLC R_f = 0,16 (15:85 v/v MeOH-CH₂Cl₂).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 35

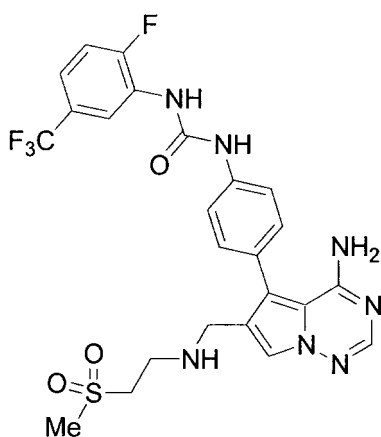
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo pirrolidina con morfolina y purificando por MPLC (Analogix) usando 0-15% de MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 a 8,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 a 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 a 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 a 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,63 a 2,60 (m, 4H), 1,82 a 1,78 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 514; LCMS TR = 2,69 min; TLC R_f = <0,10 (15:85 v/v MeOH-CH₂Cl₂).

Ejemplo 36

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-([2-(metilsulfonil)etil]amino)-metil]pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea

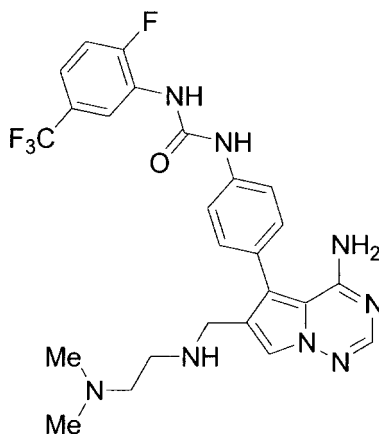


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina con morfolina y purificando por MPLC (Analogix) usando 0-15% de MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 a 8,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 a 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,42 a 7,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,35 a 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22 a 3,19 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,03 a 2,99 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 566; LCMS TR = 2,25 min; TLC R_f = 0,21 (15:85 v/v MeOH- CH₂Cl₂).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 37

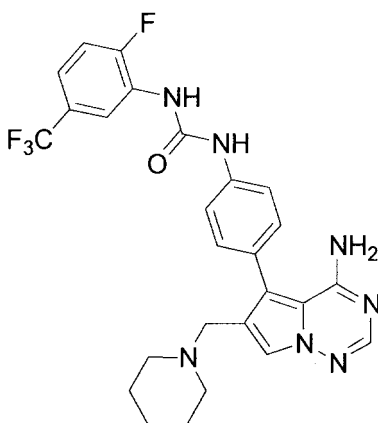
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-([2-(dimetilamino)etil]amino)-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,61 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 531; LCMS TR = 1,96 min.

Ejemplo 38

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(piperidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

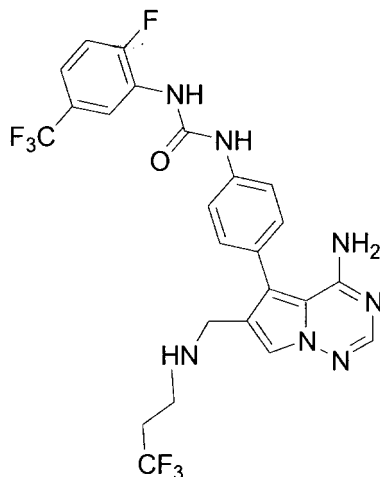


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo piperidina con morfolina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,36 a 2,27 (m, 4H), 1,60 a 1,50 (m, 4H), 1,40 a 1,35 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 528; LCMS TR = 2,34 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 39

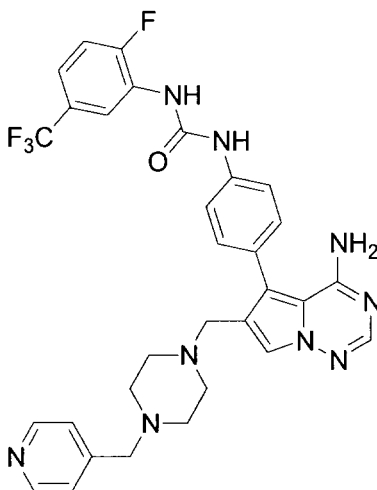
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[[3,3,3-trifluoropropil]amino]-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,3,3-trifluoropropan-1-amina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,37 a 2,22 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 556; LCMS TR = 2,41 min.

Ejemplo 40

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea

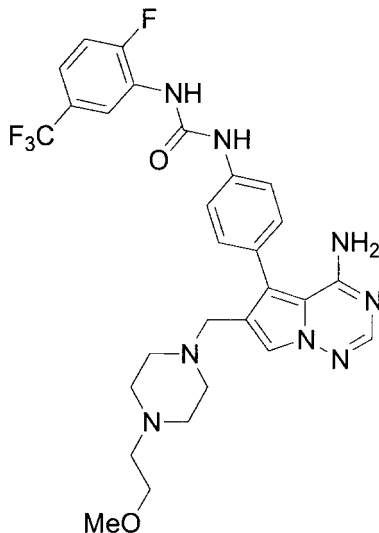


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(piridin-4-ilmetil)piperazina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,41 a 7,31 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32 a 3,29 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 620; LCMS TR = 2,32 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 41

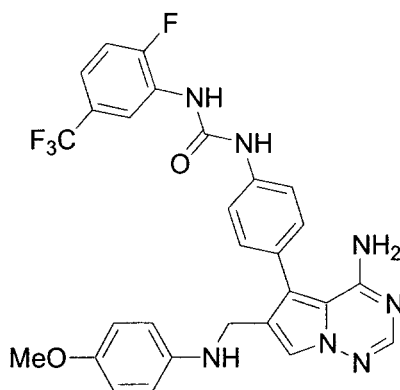
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(2-metoxietil)piperazina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,58 a 2,38 (m, 10H); EM [M+H]⁺ = 587; LCMS TR = 2,55 min.

Ejemplo 42

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[[4-(4-metoxifenil)amino]metil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

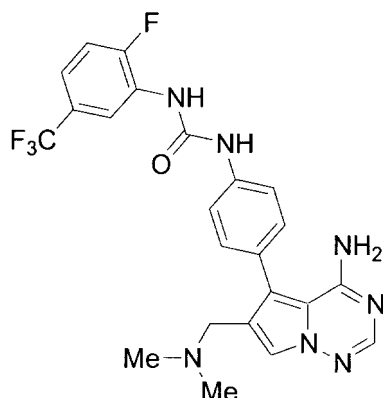


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-metoxianilina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 a 7,58 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 566; LCMS TR = 2,93 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 43

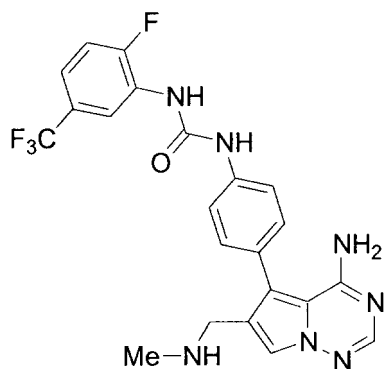
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(dimetilamino)metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo *N*-metilmetanamina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,18 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 488; LCMS TR = 2,55 min.

Ejemplo 44

Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(metilamino)metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

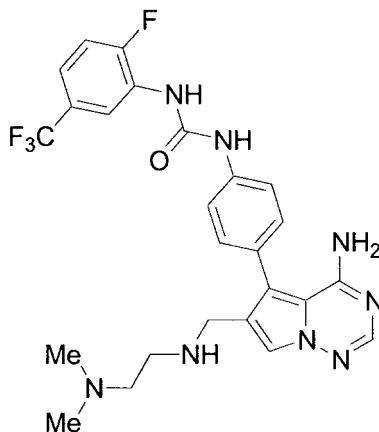


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo metanamina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 474; LCMS TR = 2,55 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 45

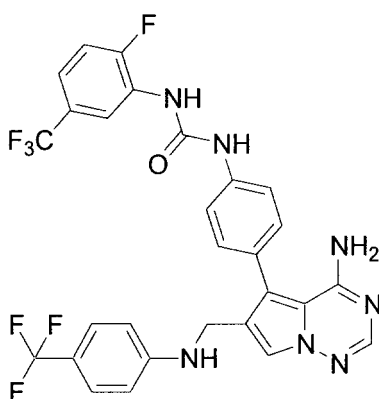
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-({[3-(dimetilamino)propil]-amino}metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,00 a 1,89 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 545; LCMS TR = 2,28 min.

Ejemplo 46

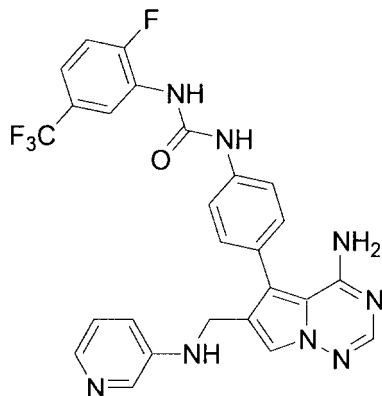
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}-metil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(trifluorometil)anilina con morfolina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 a 7,62 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 a 7,27 (m, 4H), 6,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 604; LCMS TR = 3,31 min.

Ejemplo 47

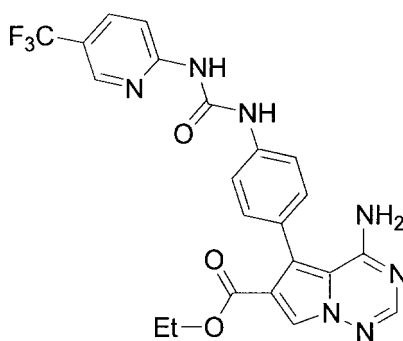
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(piridin-3-ilamino)metil]pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo piridin-3-amina con morfolina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,64 a 7,59 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 6,94 a 6,88 (m, 1H), 4,24 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 537; LCMS TR = 2,08 min.

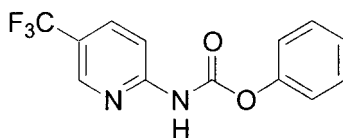
Ejemplo 48

Preparación de 4-amino-5-{4-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



Etapa 1

Preparación de [5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo



Una solución de 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (100 mg, 0,617 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (159,5 mg, 215 μl, 1,234 mmol) en 5 ml CH₂Cl₂ se trató con cloroformiato de fenilo (106 mg, 85 μL, 0,68 mmol) y se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con EtOAc y se lavó dos veces con HCl 1 N y 1 vez con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido de color blanco. La titulación con 10% de EtOAc en hexanos dio 120 mg (69%, 0,42 mmol) del compuesto anterior en forma de un sólido color blanco.

ES 2 342 722 T3

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,22 a 8,16 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 a 7,40 (m, 2H), 7,30 a 7,20 (m, 3 H).

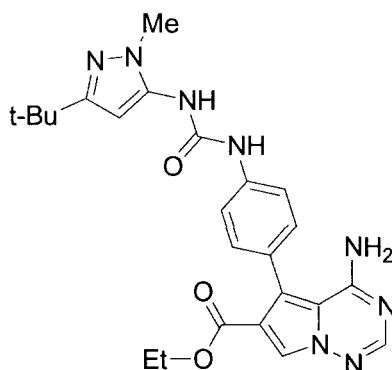
Etapa 2

Preparación del compuesto del título

Una mezcla del intermediario B (57,9 mg, 0,195 mmol) y trietilamina en 2 ml THF se calentó a 55°C, dando una solución turbia. Se agregó [5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo (50 mg, 0,177 mmol) en forma de un sólido, y la mezcla se dejó agitar durante toda la noche. Después de 16 horas, el precipitado sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 66 mg (77%, 0,14 mmol) del compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,63 a 8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 a 7,53 (m, 2H), 7,51 a 7,48 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,34 a 7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 1H), 4,11 a 4,06 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,13 a 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 486,0; LCMS TR = 3,36 min; TLC R_f = 0,46 (100% de EtOAc).

Ejemplo 49

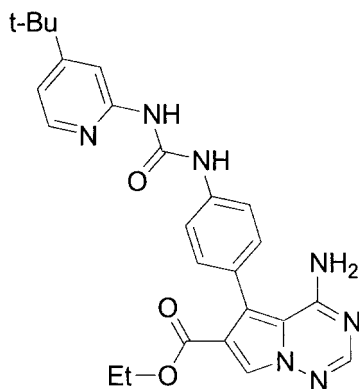
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 48 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina con 5-(trifluorometil)piridin-2-amina y purificando por recristalización (EtOAc/EtOH). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11-8,04 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,14-5,01 (bs, 1H) 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 477,2; LCMS TR = 2,60 min.

Ejemplo 50

Preparación de 4-amino-5-[4-({[(4-*ter*-butilpiridin-2-il)-amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



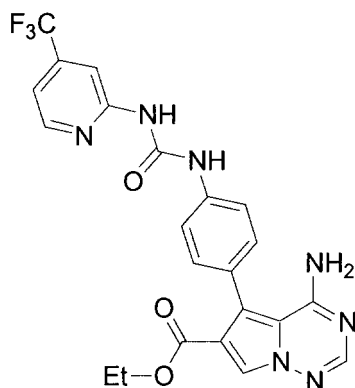
El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 48 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-*ter*-butilpiridin-2-amina con 5-(trifluorometil)piridin-2-amina y purificando por HPLC (10-90% de

ES 2 342 722 T3

ACN/H₂O). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,7 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,11-8,10 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,09-7,03 (m, 1H), 5,01-5,18 (bs, 1H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 474,2; LCMS TR = 2,63 min; TLC R_f = 0,27 (3:7 v/v THF-CH₂Cl₂).

Ejemplo 51

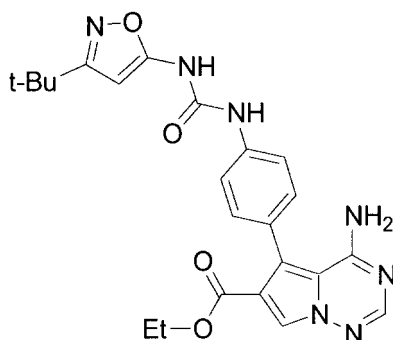
Preparación de 4-amino-5-[4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-amino]carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 48 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(trifluorometil)piridin-2-amina con 5-(trifluorometil)piridin-2-amina y purificando por cromatografía flash (1:3 v/v THF-CH₂Cl₂). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12 a 8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,48 a 7,30 (m, 3H), 5,15 a 5,10 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 486,1; LCMS TR = 3,33 min; TLC R_f = 0,27 (3:7 v/v THF-CH₂Cl₂).

Ejemplo 52

Preparación de 4-amino-5-[4-[(3-ter-butilisoxazol-5-il)amino]-carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

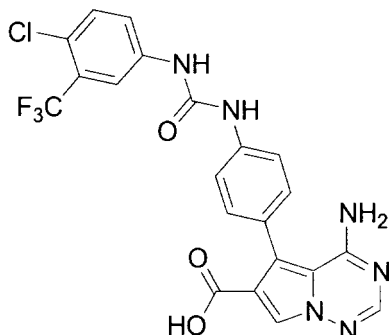


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 48 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-ter-butilisoxazol-5-amina con 5-(trifluorometil)piridin-2-amina y purificando lavando el precipitado formado durante la reacción (1:1 v/v EtOAc-hexanos). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,0-8,1 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (J = 8,7 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,2-5,0 (bs, 1H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,25 (ms, 9H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 464,2; LCMS TR = 3,25 min; TLC R_f = 0,33 (3:7 v/v THF-CH₂Cl₂).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 53

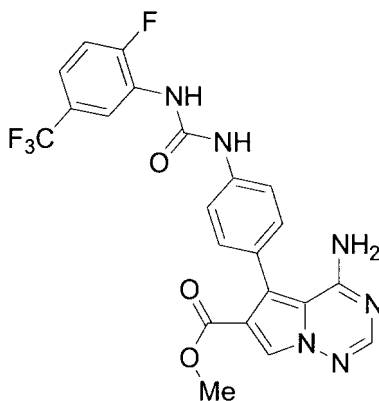
Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[[([4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino)carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



A una solución de MeOH (1,5 ml) se le agregó 4-amino-5-{4-[[([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo, Ejemplo 2, (22 mg, 0,042 mmol), THF (3,0 ml), y NaOH 1N (0,42 ml, 0,42 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 17 h. Al enfriarse a temperatura ambiente la reacción se filtró a través de un tapón de celite®/Gel de sílice eluyendo con 85:15 v/v de CH₂Cl₂-MeOH. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad, se diluyó con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío hasta sequedad produciendo 3,8 mg del compuesto anterior (0,0077 mmol, rendimiento 18%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,18 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 a 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,34 a 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,06 (br s, 1H); EM [M+H]⁺ = 491; LCMS TR = 3,18 min; TLC R_f = 0,20 (85:15 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

Ejemplo 54

Preparación de 4-amino-5-{4-[[([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-amino)carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo

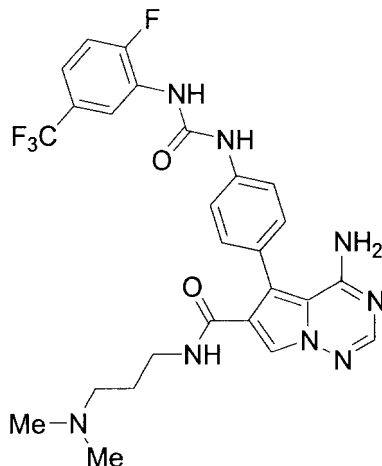


A una solución de MeOH (4,0 ml) se le agregó el intermediario E (30 mg, 0,060 mmol), THF (2,0 ml), y NaOH 1N (0,24 ml, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se transfirió a un Biotage Samplet y se secó en un horno al vacío. El material se purificó por cromatografía flash (Biotage) eluyendo con 5:4:1 v/v/v de CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH. Las fracciones limpias se combinaron, se concentraron al vacío hasta sequedad produciendo 14 mg del compuesto anterior (0,029 mmol, rendimiento 48%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,63 a 8,61 (dd, 7,3 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 a 7,54 (m, 2H), 7,50 a 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 a 7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 1H), 3,63 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 489; LCMS TR = 2,85 min; TLC R_f = 0,55 (5:4:1 v/v/v CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 55

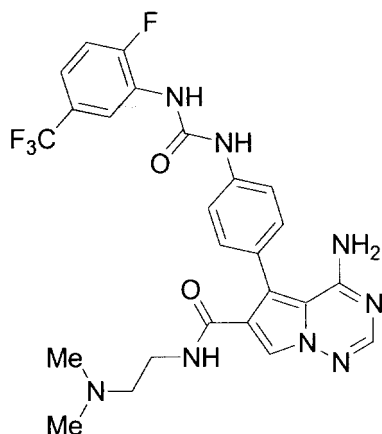
Preparación de 4-amino-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



A una solución del intermediario G (41 mg, 0,09 mmol) en 0,5 ml de DMF se le agregó py-BOP (32,0 mg, 0,13 mmol), *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina (13,25 mg, 0,13 mmol) como una solución en THF, diisopropiletilamina (24,9 mg, 0,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,04 mmol). Al cabo de 12 h la reacción se diluyó con 150 ml de CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de sodio. Esta solución se concentró y el residuo se purificó por columna flash (20% de THF en CH₂Cl₂) para dar 25,4 mg de material impuro. La titulación con acetato de etilo dio 10,3 mg del producto deseado (0,018 mmol, 21 mg). ¹H-RMN (MeOD-d₄) δ 8,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,97 (3, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,61 (quinteto ap, J = 7 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 559,3; LCMS TR = 2,63 min; TLC R_f = 0,14 (1:2 v/v THF:CH₂Cl₂).

Ejemplo 56

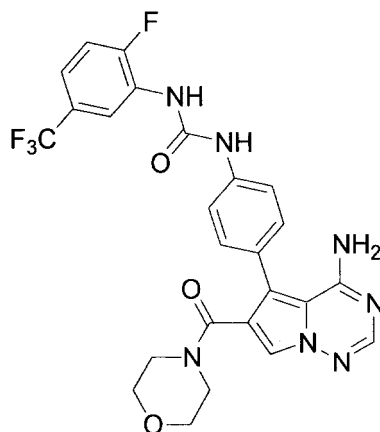
Preparación de 4-amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



La preparación de este compuesto se describe en el Ejemplo 55, sustituyendo *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina con *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina dando 23,7 mg del producto en forma de un sólido color blanco (0,044 mmol, 34% de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 545,2; LCMS TR = 2,13 min; TLC R_f = 0,31 (1:3:9 v/v/v 2 M NH₃ en MeOH:THF:CH₂Cl₂).

Ejemplo 57

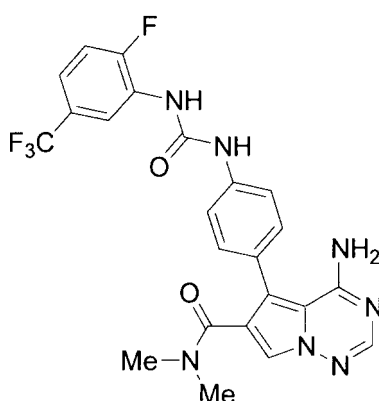
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que el Ejemplo 55, sustituyendo morfolina con *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina dando 7,2 mg del producto en forma de un sólido color blanco (0,013 mmol, 16%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,26-3,45 (m, 4H), 3,2-3,0 (m, 4H), EM [M+H]⁺ = 544,6; LCMS TR = 2,49 min; TLC R_f = 0,34 (1:2 v/v THF:CH₂Cl₂).

Ejemplo 58

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-*N,N*-dimetilpirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

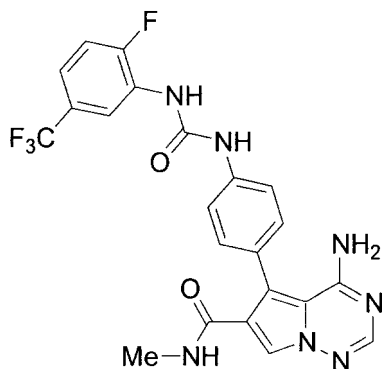


Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que el Ejemplo 55, sustituyendo *N*-metilmetanamina con *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina dando 7,0 mg del producto en forma de un sólido color blanco (0,014 mmol, 17%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), EM [M+H]⁺ = 502,2; LCMS TR = 2,54 min; TLC R_f = 0,29 (1:2 v/v THF:CH₂Cl₂).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 59

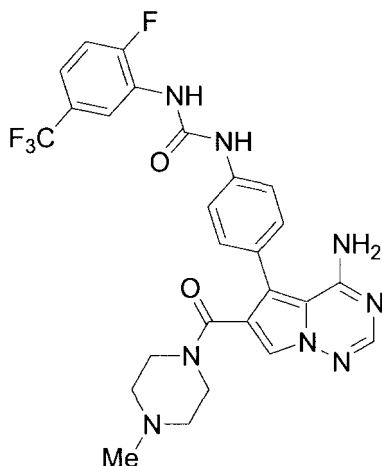
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que el Ejemplo 55, sustituyendo metanamina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina dando mg del producto en forma de un sólido color blanco (mmol, rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,43-7,39 (m, 2H) 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 488,5; LCMS TR = 2,50 min; TLC R_f = 0,26 (1:2 v/v THF:CH₂Cl₂).

Ejemplo 60

Preparación de N-(4-{4-amino-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

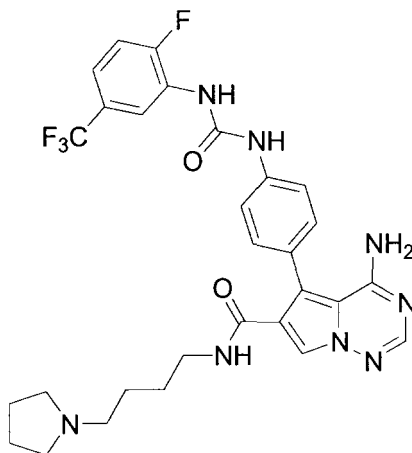


Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que el Ejemplo 55, sustituyendo 1-metilpiperazina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina dando 6,2 mg del producto en forma de un sólido color blanco (0,011 mmol, 9% rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62-8,59 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,42-7,39 (m, 2H) 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,13 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 557,0; LCMS TR = 2,13 min; TLC R_f = 0,21 (1:1 v/v THF:CH₂Cl₂).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 61

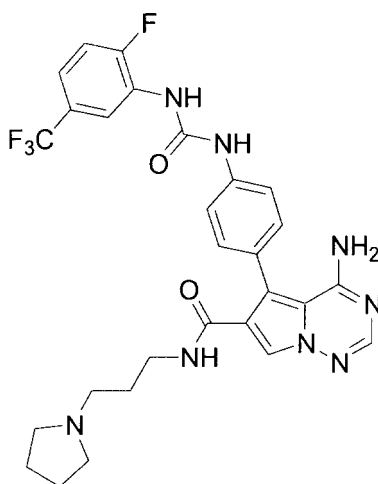
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(4-pirrolidin-1-il-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 55 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-pirrolidin-1-ilbutan-1-amina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,73 a 2,63 (m, 4H), 2,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,86 a 1,78 (m, 4H), 1,48 a 1,39 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 599; LCMS TR = 2,66 min.

Ejemplo 62

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

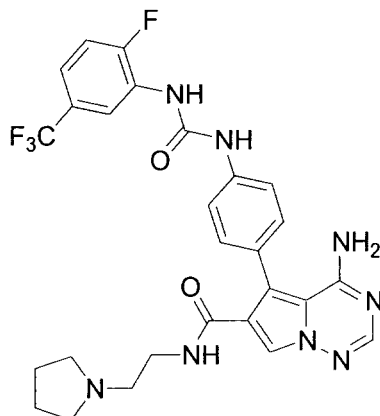


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 55 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,28 a 3,21 (m, 2H), 2,64 a 2,55 (m, 4H), 2,44 a 2,36 (m, 2H), 1,84 a 1,76 (m, 4H), 1,71 a 1,60 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 585; LCMS TR = 2,63 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 63

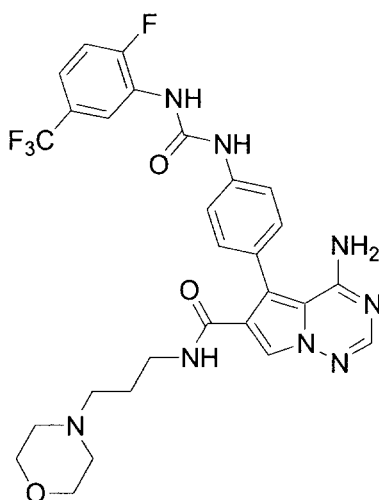
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(2-pirrolidin-1-ilet)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 55 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-pirrolidin-1-iletanamina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,25 a 3,20 (m, 2H), 2,64 a 2,50 (m, 6H), 1,82 a 1,74 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 571; LCMS TR = 2,23 min.

Ejemplo 64

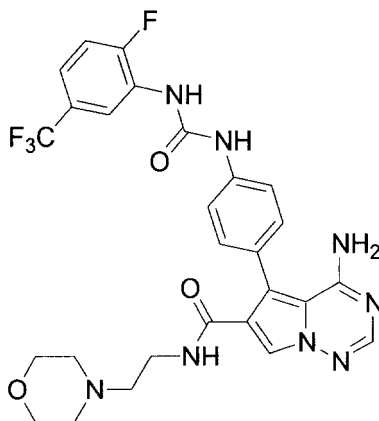
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(3-morfolin-4-ilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 55 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina y purificando por HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 3,6 Hz, 4H), 3,26 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,43 a 2,37 (m, 4H), 2,21 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,68 a 1,54 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 601; LCMS TR = 2,21 min.

Ejemplo 65

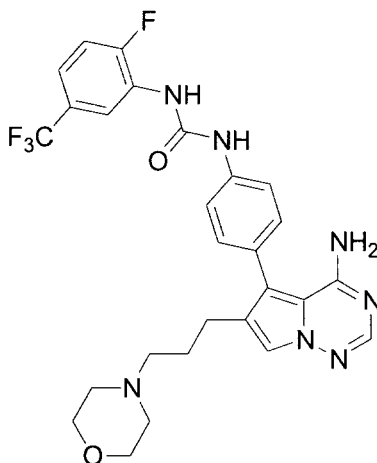
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(2-morfolin-4-ilet)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 55 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-morfolin-4-iletanamina con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,39 a 3,33 (m, 2H), 2,37 a 2,30 (m, 6H); EM [M+H]⁺ = 587; LCMS TR = 2,21 min.

Ejemplo 66

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(3-morfolin-4-ilpropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

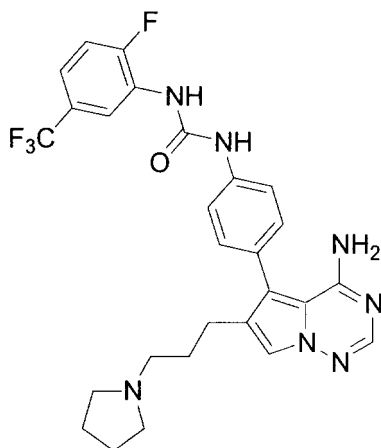


A una solución del intermediario I (53 mg, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se le agregó AcOH (0,036 ml, 0,63 mmol) y morfolina (0,019 ml, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después de lo cual se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x). La fase acuosa se retro extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O) para dar el compuesto del título (15 mg, 24%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,38 a 7,31 (m, 4H), 3,62 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,38 a 2,23 (m, 6H), 1,74 a 1,62 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 558; LCMS TR = 2,18 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 67

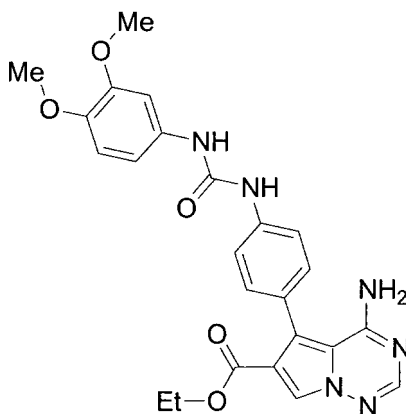
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(3-pirrolidin-1-ilpropil)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo pirrolidina con morfolina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39 a 7,31 (m, 4H), 2,72 a 2,55 (m, 8H), 1,86 a 1,70 (m, 6H); EM [M+H]⁺ = 542; LCMS TR = 2,15 min.

Ejemplo 68

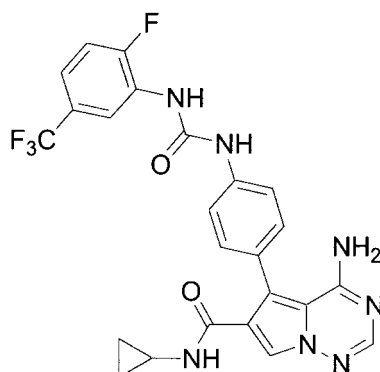
Preparación de 4-amino-5-[4-([(3,4-dimetoxifenil)amino]-carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3,4-dimetoxianilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9 Hz, 3H), 4,15 (q, *j* = 7, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,18 (t, *j* = 7 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 477,1 LCMS TR = 2,50 min.

Ejemplo 69

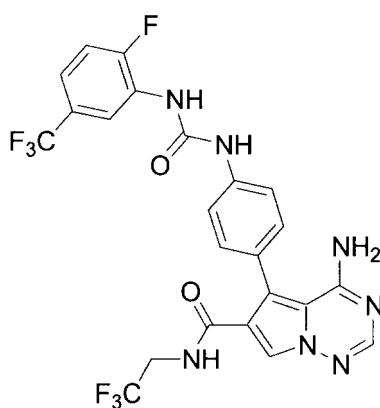
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Una solución del intermediario G (50 mg, 0,105 mmol), ciclopropilamina (11 μ l, 0,106 mmol), py-BOP (82 mg, 0,158 mmol) y trietilamina (22 μ l, 0,158 mmol) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 min y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de sílice usando 20% de THF en CH_2Cl_2 y el producto luego se trituyó con 30% de metanol acuoso, dando 31,5 mg del compuesto anterior (0,061 mmol, rendimiento 71%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (bd, J = 6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 a 7,82 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,53 a 7,50 (m, 2H), 7,45 a 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,03 (bs, 1H), 2,63-2,59 (m 1H), 0,62 a 0,58 (m, 2H), 0,41 a 0,39 (m, 2H). EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,2$; LCMS TR = 3,11 min; TLC $R_f = 0,33$ (2:1 v/v CH_2Cl_2 -THF).

Ejemplo 70

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

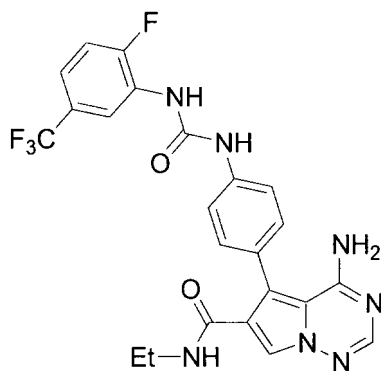


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina con ciclopropanamina. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64-8,58 (m, 1H), 8,51 (t, J = 6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,51 a 7,46 (m, 1H), 7,40 a 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,05 (bs, 1H), 4,00 a 3,85 (m, 2H). EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,2$; LCMS TR = 3,32 min; TLC $R_f = 0,33$ (CH_2Cl_2 -THF 2:1 v/v).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 71

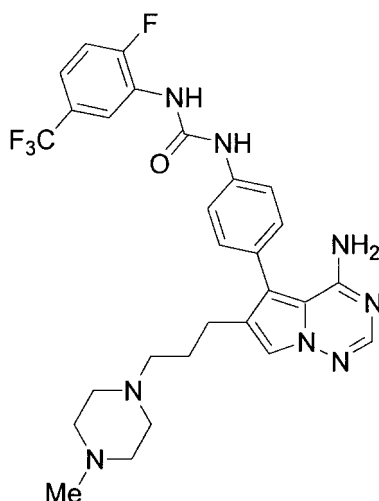
Preparación de 4-amino-N-etilo-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo etanamina con ciclopropanamina. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,62 a 8,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42 a 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,1$; LCMS TR = 2,68 min; TLC $R_f = 0,44$ (3:2 v/v CH_2Cl_2 -THF).

Ejemplo 72

Preparación de N-(4-{4-amino-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

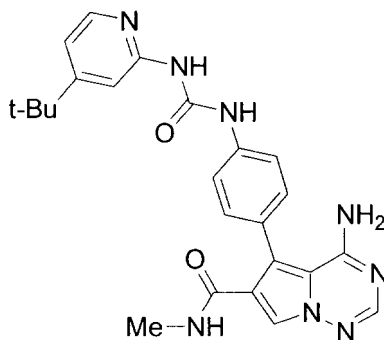


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-metilpiperazina con morfolina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/ H_2O). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,79 a 2,37 (m, 12 H), 2,47 (s, 3H), 1,75 a 1,62 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571,4$; LCMS TR = 2,48.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 73

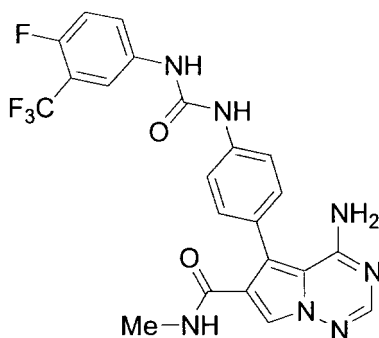
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(4-*ter*-butilpiridin-2-il)amino]-carbonil]amino}fenil)-*N*-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



A una solución de DMF (1 ml) se le agregó el intermediario X (50 mg, 0,18 mmol) seguido de (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo (48 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (25 μ L, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró hasta sequedad, y se purificó por HPLC para dar 22 mg del compuesto anterior (0,04 mmol, rendimiento 26%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,9 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,61 a 7,54 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 459,2; LCMS TR = 2,49.

Ejemplo 74

Preparación de 4-amino-5-[4-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-amino}carbonil)amino]fenil)-*N*-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida

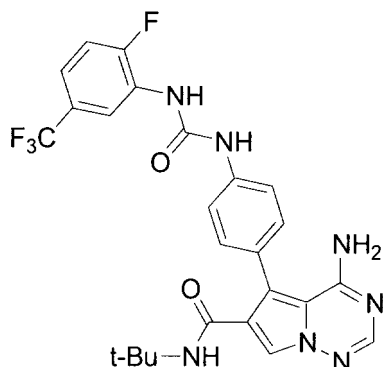


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato con fenilo (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ^1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 a 7,62 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 488,3; LCMS TR = 2,31.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 75

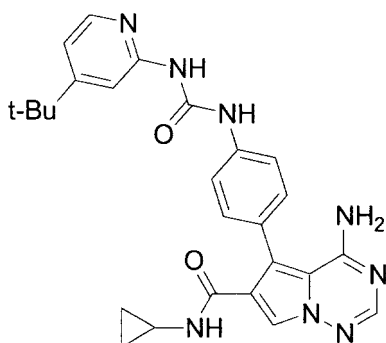
Preparación de 4-amino-N-(*ter*-butil)-5-[4-([2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metilpropan-2-amina con ciclopropanamina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 a 7,92 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,45 a 7,44 (m, 1H), 7,41 a 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,15 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 530,3; LCMS TR = 2,94 min; TLC R_f = 0,68 (3:2 v/v CH₂Cl₂-THF).

Ejemplo 76

Preparación de 4-amino-5-[4-([4-*ter*-butilpiridin-2-il]amino)-carbonil]amino]fenil]-N-ciclopropilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida

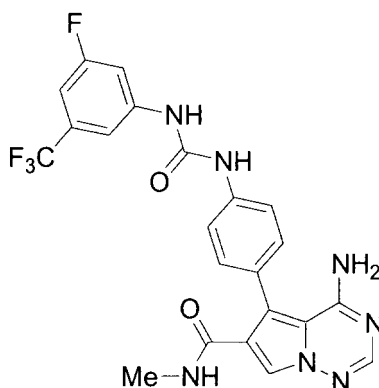


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 2,72 a 2,59 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,72 a 0,62 (m, 2H), 0,42 a 0,33 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 485,3; LCMS TR = 2,70.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 77

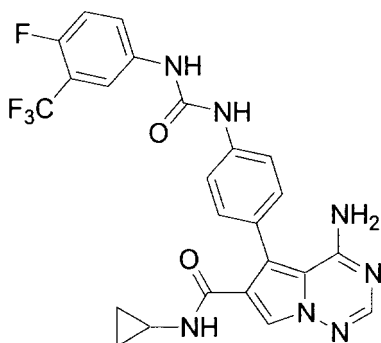
Preparación de 4-amino-5-{4-[[{3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-amino}carbonil]amino]fenil}-N-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamatato con fenilo (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamatato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,11 a 3,08 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 488,2; LCMS TR = 3,05.

Ejemplo 78

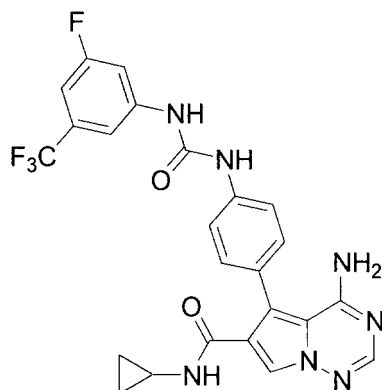
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[[{4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y sustituyendo [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamatato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamatato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 a 7,27 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,36 a 2,24 (m, 1H), 0,39 a 0,28 (m, 2H), 0,058 a -0,027 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 514,2; LCMS TR = 3,11.

Ejemplo 79

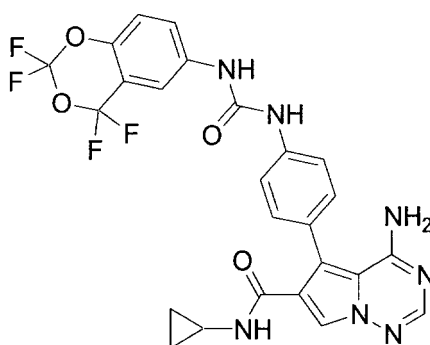
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-[4-[[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (Acetona-*d*₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,74 a 2,69 (m, 1H), 2,29 a 2,21 (m, 1H), 0,24 a 0,15 (m, 2H), 0,045 a -0,021 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 514,3; LCMS TR = 3,19.

Ejemplo 80

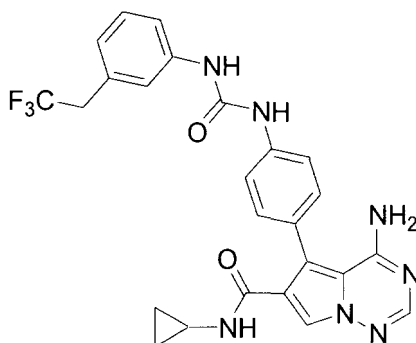
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-[4-[[[2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il]amino]carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y sustituyendo (2,2,4,4-tetrafluoro-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,72 a 2,63 (m, 1H), 0,73 a 0,65 (m, 2H), 0,42 a 0,35 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 558,2; LCMS TR = 3,29.

Ejemplo 81

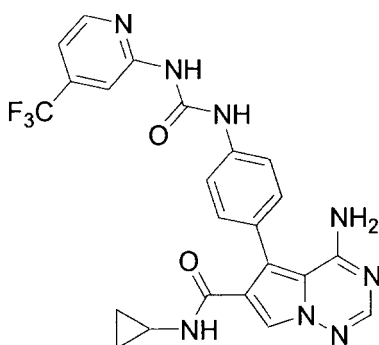
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(3-(2,2,2-trifluoro-etil)fenil)amino]carbonil}amino[fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y sustituyendo [3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (Acetona-*d*₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,89 a 6,83 (m, 4H), 3,22 a 3,09 (m, 2H), 2,74 a 2,68 (m, 1H), 2,30 a 2,20 (m, 1H), 0,25 a 0,17 (m 2H), 0,040 a -0,027 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 510,2; LCMS TR = 3,01.

Ejemplo 82

Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(4-(trifluorometil)-piridin-2-il)amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

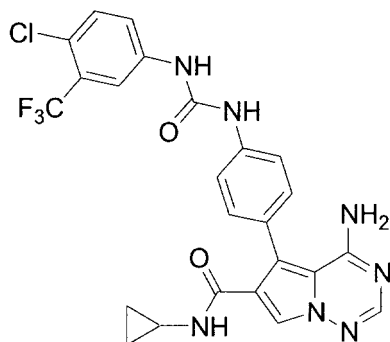


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,52 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,12 a 3,09 (m, 1H), 2,68 a 2,60 (m, 1H), 0,62 a 0,55 (m 2H), 0,44 a 0,36 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 497,2; LCMS TR = 2,94.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 83

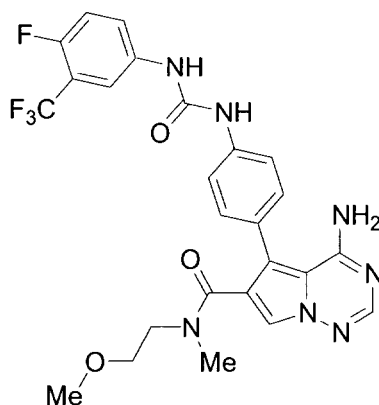
Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-ciclopropilpirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y sustituyendo [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 a 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,13 a 3,09 (m, 1H), 2,69 a 2,60 (m, 1H), 0,64 a 0,56 (m 2H), 0,43 a 0,37 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 530,2; LCMS TR = 3,25.

Ejemplo 84

Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil}amino]fenil}-N-(2-metoxietil)-N-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

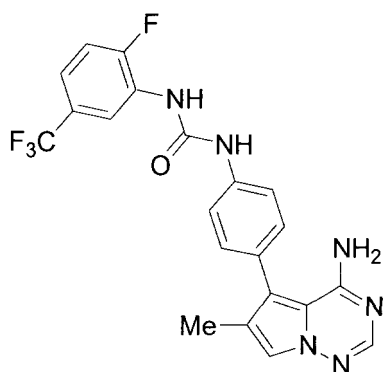


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxi-N-metiletanamina con ciclopropanamina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,98 a 8,91 (m, 1H), 8,01 a 7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 a 7,81 (m, 1H), 7,68 a 7,60 (m, 1H), 7,59 a 7,50 (m, 2H), 7,48 a 7,40 (m, 1H), 7,17 a 7,10 (m, 1H), 3,44 a 3,40 (m, 2H), 3,25 a 3,10 (m, 5H), 2,83 (s, 3H - rotámero A), 2,65 (s, 3H - rotámero B); EM [M+H]⁺ = 546,2; LCMS TR = 3,04 min; TLC R_f = 0,47 (55:40:5 v/v CH₂Cl₂-THF-EtOH).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 85

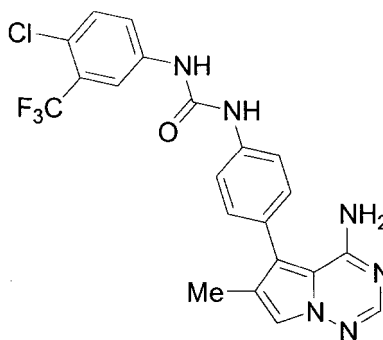
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario T con el intermediario X y sustituyendo fenilo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato con fenilo (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,37 a 7,31 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 445,1; LCMS TR = 2,80.

Ejemplo 86

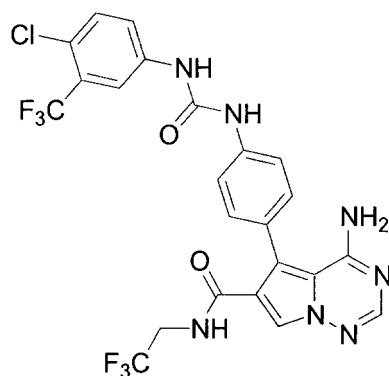
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario T con el intermediario X y sustituyendo [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 a 7,58 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 461,1; LCMS TR = 2,89.

Ejemplo 87

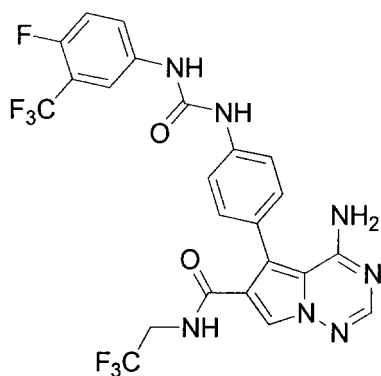
Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 572,1; LCMS TR = 3,07.

Ejemplo 88

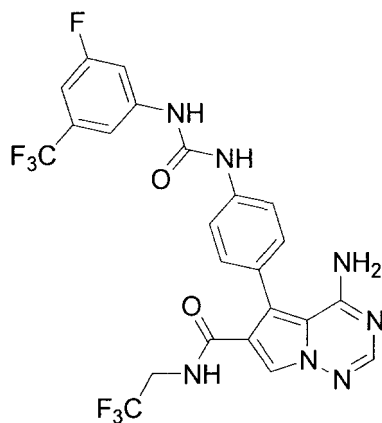
Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 a 7,63 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 556,1; LCMS TR = 2,94.

Ejemplo 89

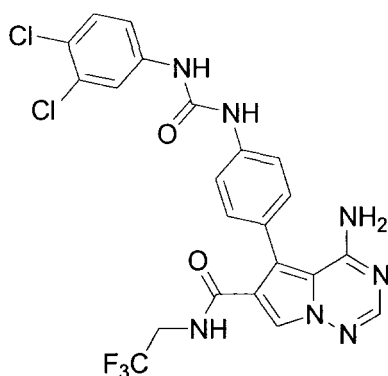
Preparación de 4-amino-5-[4-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-amino]carbonil]amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 a 7,53 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 556,1; LCMS TR = 3,02.

Ejemplo 90

Preparación de 4-amino-5-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]carbonil]amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

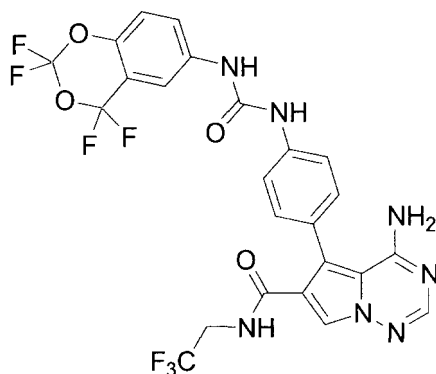


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo (3,4-diclorofenil)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 a 7,37 (m, 3H), 7,31 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 538,1; LCMS TR = 2,97.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 91

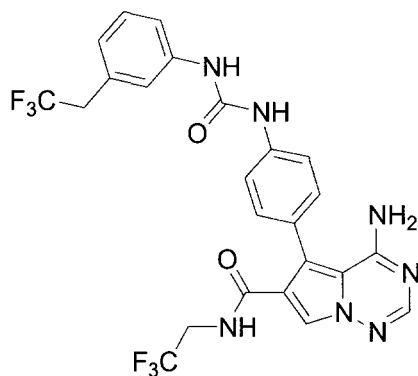
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]carbonil}amino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo (2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il) carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 600,0; LCMS TR = 3,11.

Ejemplo 92

Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-[4-({[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

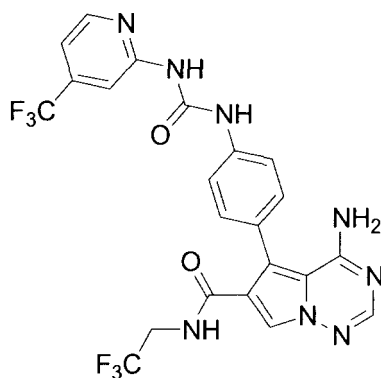


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,42 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 552,1; LCMS TR = 2,84.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 93

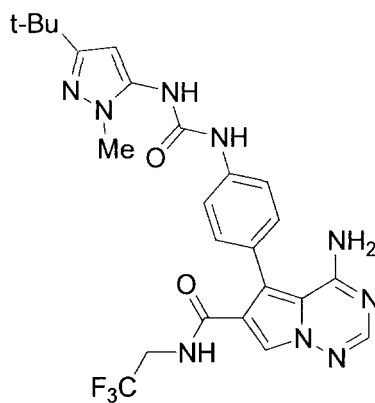
Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-[4-([4-(trifluoro-metil)piridin-2-il]amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 539,0; LCMS TR = 2,77.

Ejemplo 94

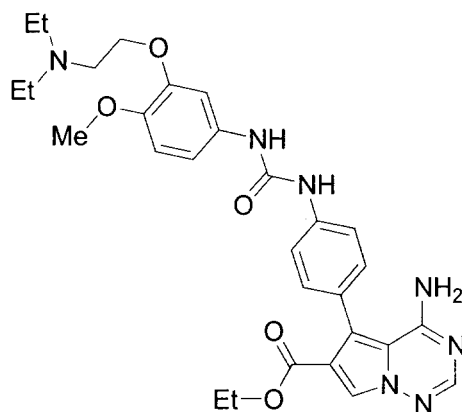
Preparación de 4-amino-5-[4-([3-*ter*-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il]amino)carbonil]amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo (3-*ter*-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 530,1; LCMS TR = 2,45.

Ejemplo 95

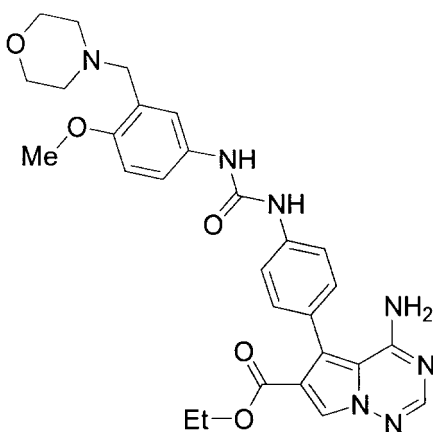
Preparación de 4-amino-5-(4-[[{3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxifenil]amino}carbonil]amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxianilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 4,20 a 4,10 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,18 a 2,99 (m, 2H), 2,86 a 2,74 (m, 4H), 1,18 a 1,10 (m, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,4$; LCMS TR = 2,57.

Ejemplo 96

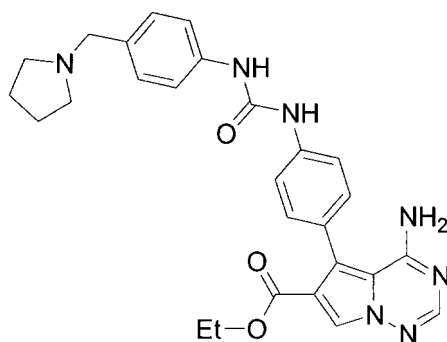
Preparación de 4-amino-5-{4-[[{4-metoxi-3-(morfolin-4-ilmetil)-fenil]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-metoxi-3-(morfolin-4-ilmetil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 a 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 9,6$, 1H), 4,08 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,59 a 3,53 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,39 a 2,33 (m, 4H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546,2$; LCMS TR = 2,47.

Ejemplo 97

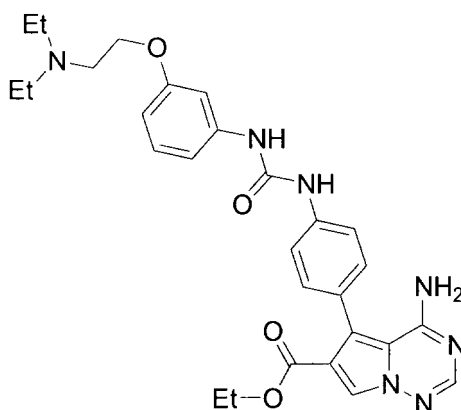
Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-amino]carbonil}amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,9 Hz, 4H), 4,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,79 a 2,70 (m, 4H), 1,91 a 1,84 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 500,2; LCMS TR = 2,46.

Ejemplo 98

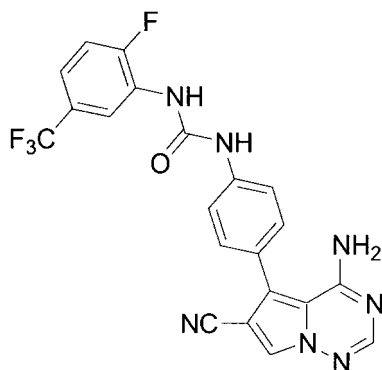
Preparación de 4-amino-5-(4-{[3-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-amino}carbonil}amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-[2-(dietilamino)etoxi]anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina y purificando mediante HPLC (10-90% de ACN/H₂O). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 a 7,30 (m, 3H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,17 a 4,03 (m, 4H), 3,29 a 3,25 (m, 2H), 3,10 a 2,97 (m, 4H), 1,28 a 1,19 (m, 9H); EM [M+H]⁺ = 532,4; LCMS TR = 2,57.

Ejemplo 99

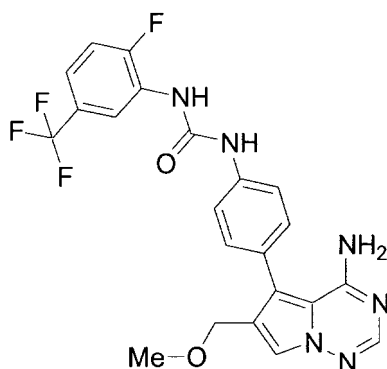
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 456,1; LCMS TR = 3,10.

Ejemplo 100

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

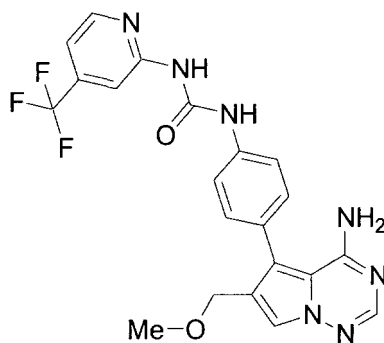


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario U con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 475,2; LCMS TR = 2,81.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 101

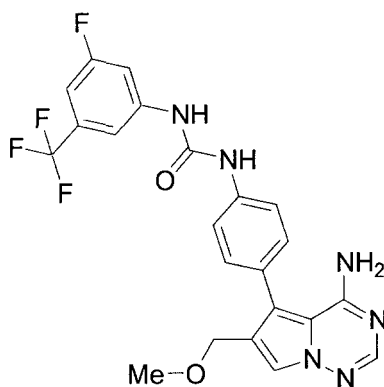
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario U con el intermediario X y sustituyendo fenilo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato con fenilo (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 a 7,67 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 458,1; LCMS TR = 2,66.

Ejemplo 102

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

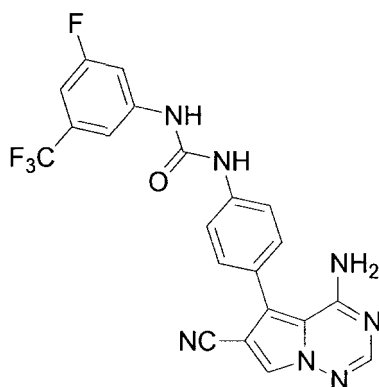


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 76 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario U con el intermediario X y sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 a 7,60 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,20 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 475,2; LCMS TR = 2,88.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 103

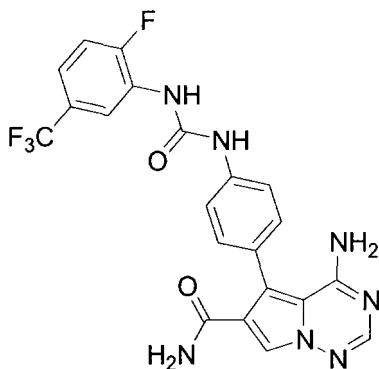
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-*N'*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 a 7,62 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,4$; LCMS TR = 3,26.

Ejemplo 104

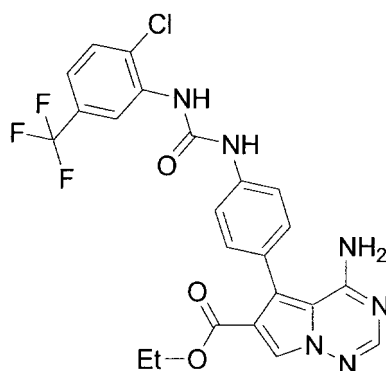
Preparación de 4-amino-5-{4-[(3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4] triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario Q con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474,3$; LCMS TR = 2,89.

Ejemplo 105

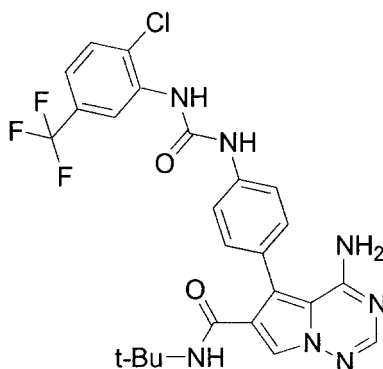
Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



A una solución de DCE (5 ml) se le agregó el intermediario B (300 mg, 1,01 mmol) seguido de 2-cloro-1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (0,32 ml, 2,12 mmol). La reacción se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se agregó HCl 2N ac (0,50 ml, 1,01 mmol) a la reacción seguido de DMF (5 ml). La solución se calentó durante otra hora. Al cabo del enfriamiento a ta la solución se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con NaHCO₃ ac saturado. La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH). Las fracciones resultantes conteniendo el producto se concentraron y se trituraron utilizando CH₂Cl₂ y hexanos. El producto se filtró y se secó al vacío para dar 408 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color blanco (0,79 mmol, rendimiento 78%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 a 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 519; LCMS TR = 3,58 min; TLC R_f = 0,26 (95:5 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

Ejemplo 106

Preparación de 4-amino-*N*-(*ter*-butil)-5-{4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

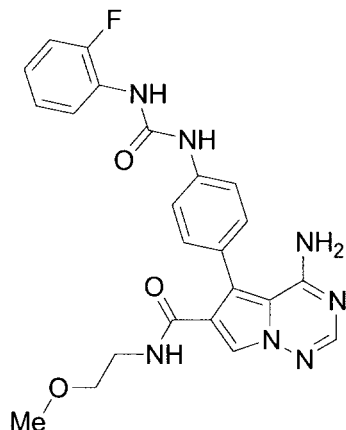


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 105 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario L con el intermediario B. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 1,19 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 546; LCMS TR = 3,09 min; TLC R_f = 0,47 (9:1 v/v CH₂Cl₂-MeOH).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 107

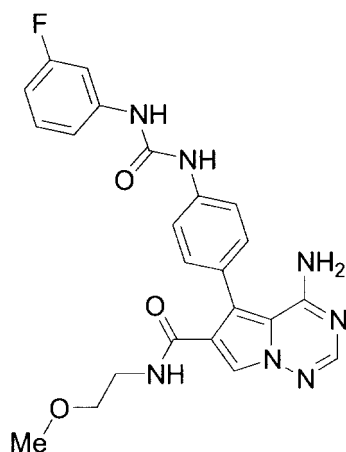
Preparación de 4-amino-5-[4-([(2-fluorofenil)amino]-carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



A un recipiente de EPA cargado con el intermediario N (50 mg, 0,11 mmol) se le agregó CH_2Cl_2 (2 ml). Se agregó 1-fluoro-2-isocyanatobenceno (15 mg, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego la reacción se calentó a 42°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se corrió un TLC 3:7 v/v EtOAc-hexanos y mostró que la reacción había consumido casi todo el SM. Al recipiente se le agregó TFA (100 μl). Se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La LCMS mostró que se formó el producto deseado. La muestra se concentró por GeneVac y se agregó DMSO (2 ml). La muestra se purificó por LCMS Prep para dar 27,3 mg del compuesto anterior (0,059 mmol, rendimiento 58%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 7,0 (m, 1H) 7,2 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H) 7,2 (s, 1H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (m, 3H) 8,6 (s, 1H) 9,2 (s, 1H). EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$; LCMS TR = 2,86 min.

Ejemplo 108

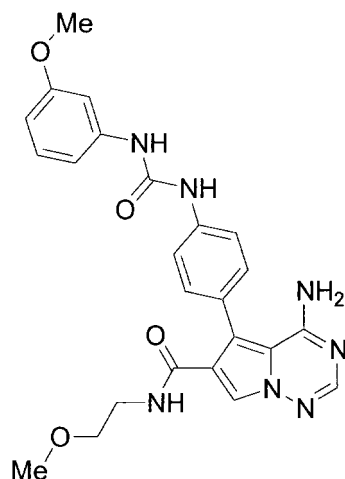
Preparación de 4-amino-5-[4-([(3-fluorofenil)amino]-carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-3-isocyanatobenceno con 1-fluoro-2-isocyanatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H) 3,3 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H) 3,3 (s, 1H) 6,8 (m, 1H) 7,1 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,3 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) 7,5 (m, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 9,0 (d, $J = 19,6$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$; LCMS TR = 2,90 min.

Ejemplo 109

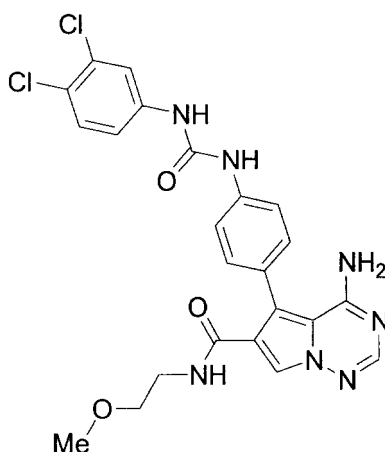
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-[4-([(3-metoxi-fenil)amino]carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-isocianato-3-metoxibenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 5H) 6,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,0 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) 7,2 (m, 3H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 1H) 8,9 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$; LCMS TR = 2,84 min.

Ejemplo 110

Preparación de 4-amino-5-[4-([(3,4-diclorofenil)amino] carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

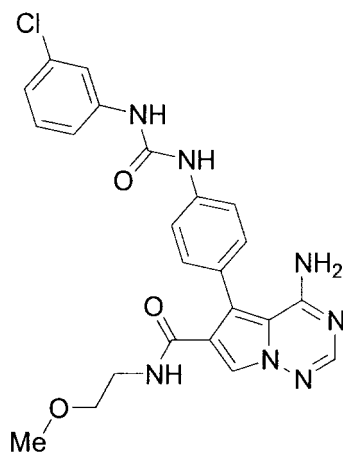


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,2-dicloro-4-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H) 3,3 (s, 1H) 7,3 (m, 4H) 7,5 (t, $J = 8,3$ Hz, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H) 8,1 (s, 2H) 9,0 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$; LCMS TR = 3,17 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 111

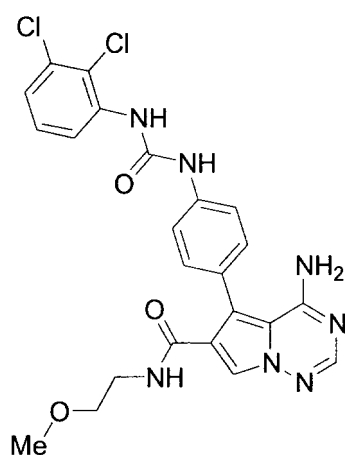
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-clorofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-cloro-3-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J = 11,2$ Hz, 3H) 3,3 (s, 2H) 7,0 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,7 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 9,0 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480$; LCMS TR = 3,02 min.

Ejemplo 112

Preparación de 4-amino-5-[4-({[(2,3-diclorofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

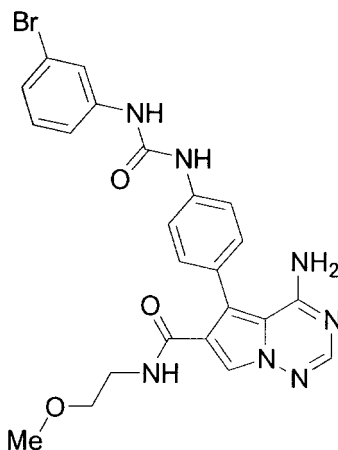


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,2-dicloro-3-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H) 7,3 (s, 2H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H) 7,6 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,2 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) 8,5 (s, 1H) 9,7 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$; LCMS TR = 3,12 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 113

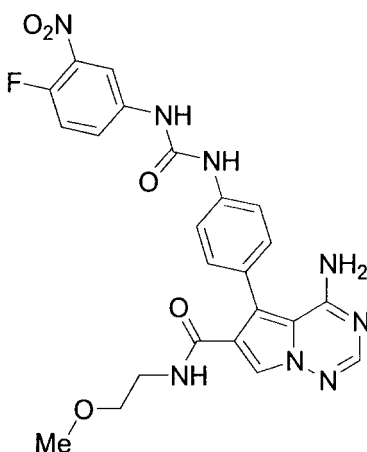
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-bromofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-bromo-3-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 7,2 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H) 7,3 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H) 7,6 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524$; LCMS TR = 3,04 min.

Ejemplo 114

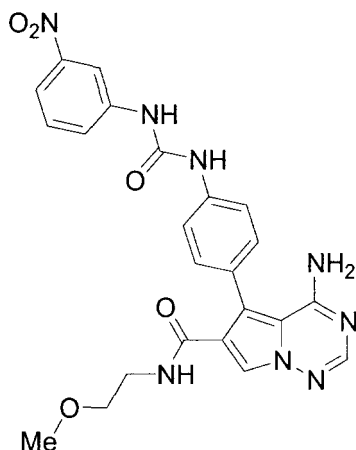
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(4-fluoro-3-nitrofenil)-amino]carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-4-isocianato-2-nitrobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 7,3 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H) 7,5 (m, 4H) 7,7 (s, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,5 (s, 1H) 9,1 (s, 1H) 9,3 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509$; LCMS TR = 2,93 min.

Ejemplo 115

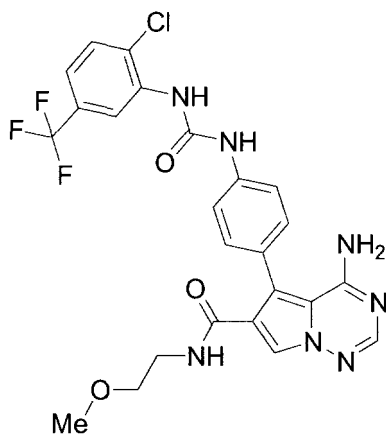
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-[4-({[(3-nitrofenil)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-isocianato-3-nitrobenzénico con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H) 3,3 (s, 1H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (d, $J = 7,3$ Hz, 5H) 7,7 (s, 2H) 7,7 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,6 (m, 1H) 9,1 (s, 1H) 9,3 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$; LCMS TR = 2,92 min.

Ejemplo 116

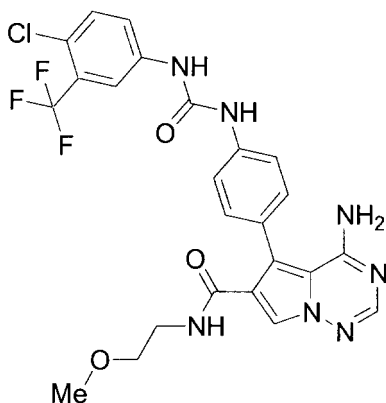
Preparación de 4-amino-5-[4-({[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-cloro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benzénico con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H) 3,3 (s, 1H) 7,4 (dd, $J = 16,9, 8,6$ Hz, 3H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,7 (s, 2H) 7,7 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,7 (d, $J = 12,2$ Hz, 3H) 9,7 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548$; LCMS TR = 3,24 min.

Ejemplo 117

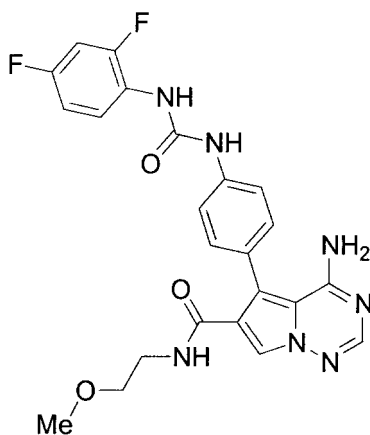
Preparación de 4-amino-5-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-cloro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (m, 2H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H) 7,6 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H) 7,6 (m, 4H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 3H) 9,1 (s, 1H) 9,3 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548$; LCMS TR = 3,26 min.

Ejemplo 118

Preparación de 4-amino-5-[4-((2,5-difluorofenil)amino)-carbonil]amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

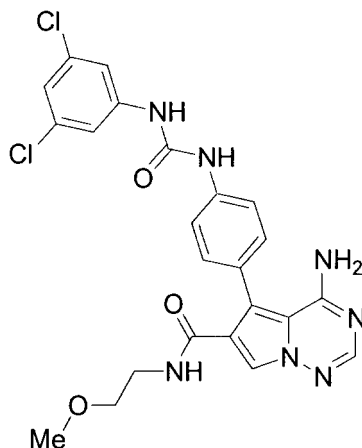


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,8 (s, 1H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 1H) 9,3 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482$; LCMS TR = 2,97 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 119

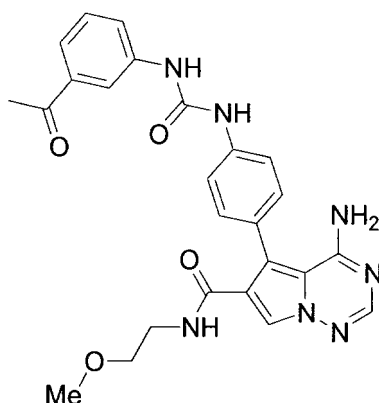
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3,5-diclorofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,3-dicloro-5-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (d, $J = 17,1$ Hz, 3H) 7,2 (s, 1H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (s, 6H) 7,6 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 9,1 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$; LCMS TR = 3,23 min.

Ejemplo 120

Preparación de 5-[4-({[(3-acetilfenil)amino]carbonil}amino)-fenil]-4-amino-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

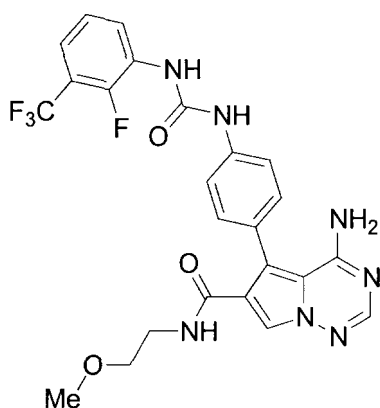


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(3-isocianatofenil)etanona con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (s, 1H) 3,3 (s, 1H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,5 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) 7,6 (m, 7H) 7,7 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H) 8,9 (s, 2H) 9,0 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488$; LCMS TR = 2,78 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 121

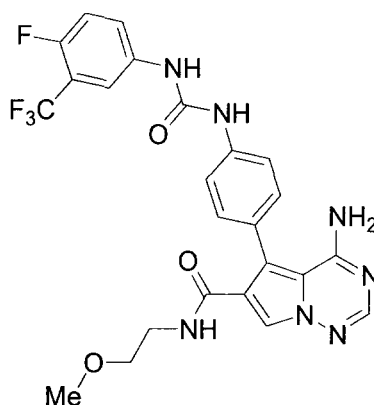
Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-fluoro-1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (d, $J = 16,6$ Hz, 3H) 7,4 (m, 5H) 7,4 (s, 2H) 7,6 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,5 (s, 2H) 8,9 (s, 1H) 9,3 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532$; LCMS TR = 3,14 min.

Ejemplo 122

Preparación de 4-amino-5-{4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

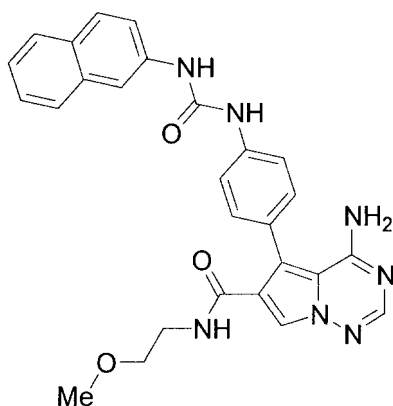


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,5 (m, 5H) 3,4 (s, 2H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,5 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H) 7,9 (s, 1H) 8,0 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532$; LCMS TR = 3,16 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 123

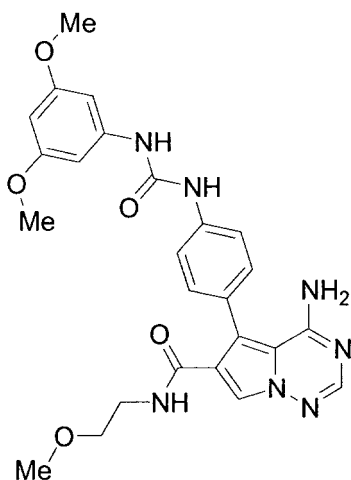
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-(4-[[[(2-naftilamino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-isocianatonaftaleno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H) 7,4 (m, 4H) 7,5 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H) 7,5 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J = 8,3$ Hz, 5H) 7,8 (m, 4H) 8,1 (s, 3H) 9,0 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$; LCMS TR = 3,07 min.

Ejemplo 124

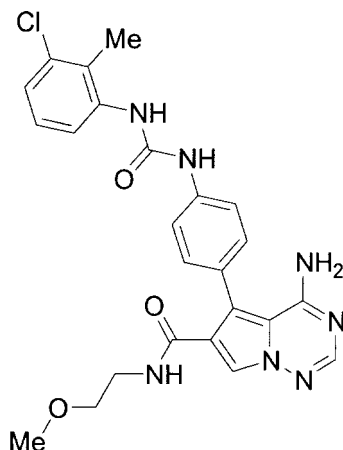
Preparación de 4-amino-5-[4-([[(3,5-dimetoxifenil)amino]-carbonil]amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-isocianato-3,5-dimetoxibenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,0 (s, 1H) 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 3H) 3,7 (s, 4H) 6,7 (s, 3H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,5 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 8,7 (s, 2H) 8,8 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506$; LCMS TR = 2,88 min.

Ejemplo 125

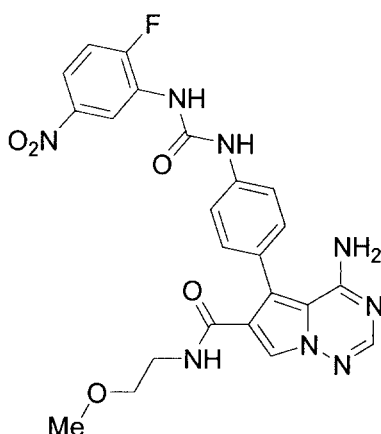
Preparación de 4-amino-5-[4-([(3-cloro-2-metilfenil)-amino]carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-cloro-3-isocianato-2-metilbenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,3 (s, 3H) 2,5 (d, $J = 16,6$ Hz, 9H) 3,5 (s, 1H) 5,2 (s, 1H) 7,2 (m, 2H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,6 (s, 1H) 7,8 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,2 (s, 1H) 9,2 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494$; LCMS TR = 3,00 min.

Ejemplo 126

Preparación de 4-amino-5-[4-([(2-fluoro-5-nitrofenil)-amino]carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

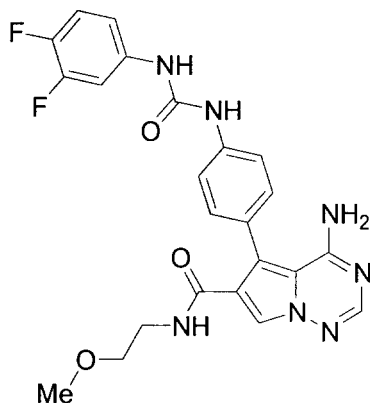


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-nitrobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H) 3,3 (s, 1H) 7,4 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H) 7,6 (t, $J = 9,0$ Hz, 5H) 7,7 (s, 2H) 7,9 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H) 8,1 (s, 2H) 9,1 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,4 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509$; LCMS TR = 2,95 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 127

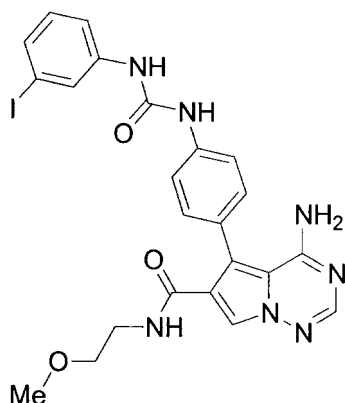
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3,4-difluorofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 3H) 7,1 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H) 7,3 (m, 4H) 7,6 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H) 7,6 (s, 3H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 482; LCMS TR = 2,95 min.

Ejemplo 128

Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-yodofenil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

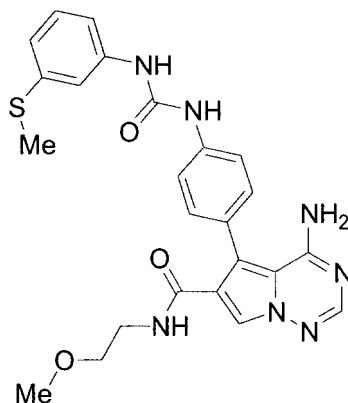


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-yodo-3-isocianatobenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,2 (s, 4H) 3,3 (m, 1H) 7,1 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H) 7,3 (m, 5H) 7,5 (m, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,9 (d, *J* = 18,6 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 572; LCMS TR = 3,09 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 129

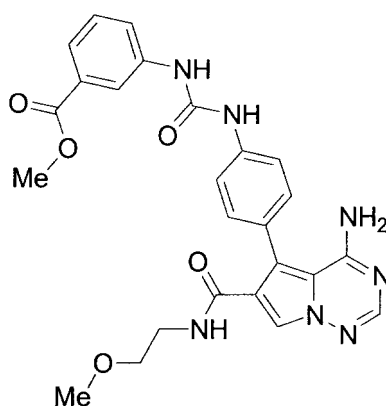
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-{4-[(3-(metiltio)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-isocianato-3-(metiltio)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 3H) 6,9 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H) 7,2 (m, 3H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H) 7,5 (s, 2H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 1H) 8,9 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$; LCMS TR = 2,97 min.

Ejemplo 130

Preparación de 3-[(4-{4-amino-6-[(2-metoxietil)amino]-carbonil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]amino]carbonil}amino]benzoato de metilo

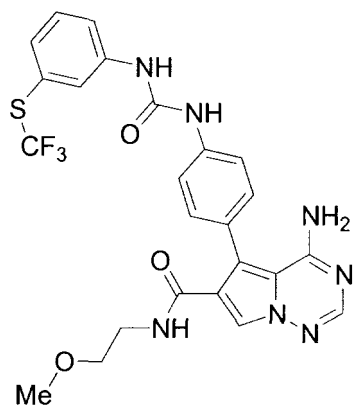


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-isocianatobenzoato con 1-fluoro-2-isocianatobenceno de metilo. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 3,9 (s, 2H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H) 7,4 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H) 7,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H) 7,6 (m, 3H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,2 (s, 1H) 8,9 (s, 1H) 9,0 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$; LCMS TR = 2,87 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 131

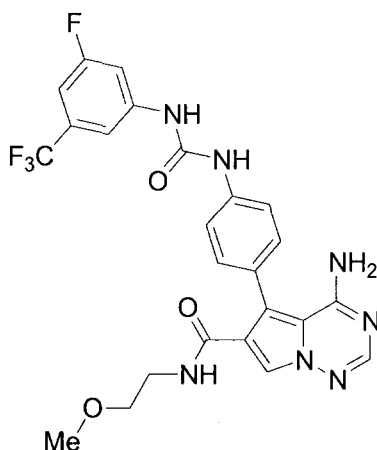
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-(4-((3-((trifluorometil)tio)fenil)amino)carbonil)amino]fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-isocianato-3-[(trifluorometil)tio]benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 2,5 (d, *J* = 16,1 Hz, 9H) 5,2 (s, 1H) 7,3 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H) 7,5 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H) 7,6 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 546; LCMS TR = 3,26 min.

Ejemplo 132

Preparación de 4-amino-5-{4-[[[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

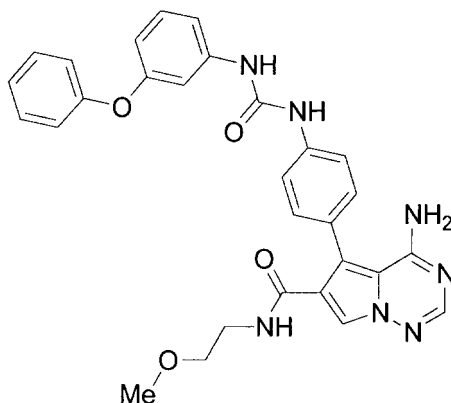


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-3-isocianato-5-(trifluorometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,5 (s, 3H) 7,2 (s, 2H) 7,3 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,6 (s, 4H) 7,7 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 9,1 (s, 2H) 9,3 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 532; LCMS TR = 3,22 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 133

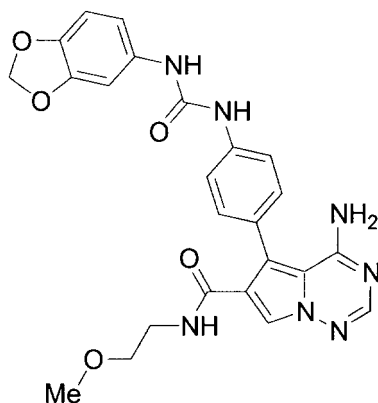
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-[4-({[(3-fenoxi-fenil)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-isocianato-3-fenoxibenceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 2H) 3,5 (s, 2H) 6,6 (s, 1H) 7,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) 7,2 (s, 3H) 7,3 (s, 2H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 5H) 7,4 (s, 3H) 7,5 (s, 1H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,8 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538$; LCMS TR = 3,22 min.

Ejemplo 134

Preparación de 4-amino-5-(4-{{[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)carbonil]amino}fenil})-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

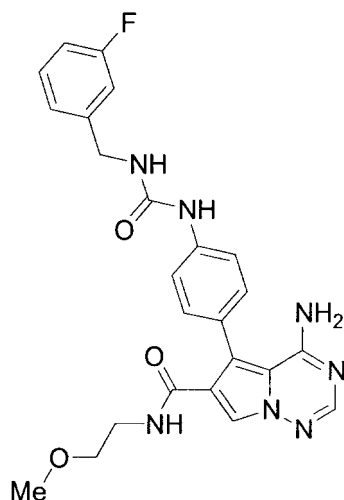


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-isocianato-1,3-benzodioxol con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,2 (s, 2H) 6,0 (s, 5H) 6,8 (s, 2H) 7,2 (s, 2H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 5H) 7,5 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 8,6 (s, 2H) 8,8 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490$; LCMS TR = 2,78 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 135

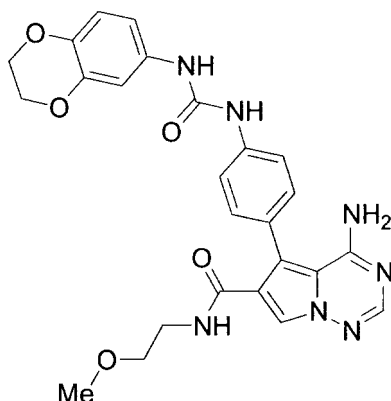
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-fluorobencil)amino]-carbonil}amino)fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,3 (s, 3H) 6,8 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,1 (s, 4H) 7,3 (s, 4H) 7,4 (s, 1H) 7,5 (s, 4H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$; LCMS TR = 2,82 min.

Ejemplo 136

Preparación de 4-amino-5-(4-{{(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)carbonil}amino}fenil)-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida

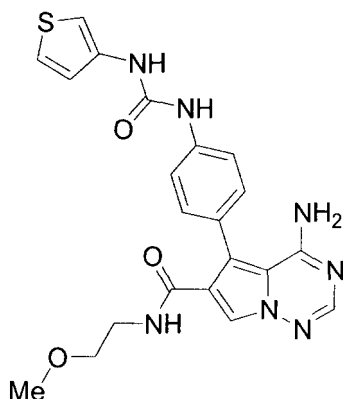


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-isocianato-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,0 (s, 3H) 3,2 (s, 2H) 3,5 (s, 2H) 6,8 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,3 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H) 7,5 (s, 4H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,5 (s, 2H) 8,8 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$; LCMS TR = 2,78 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 137

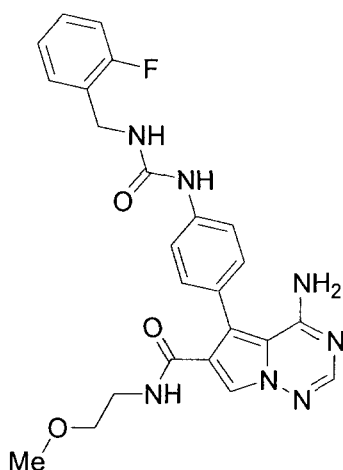
Preparación de 4-amino-N-(2-metoxietil)-5-(4-{{(3-tienilamino)carbonil}amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-isocianatotiofeno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,0 (s, 4H) 7,3 (s, 5H) 7,6 (s, 3H) 7,9 (s, 2H) 8,1 (s, 3H) 8,8 (s, 2H) 9,0 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452$; LCMS TR = 2,77 min.

Ejemplo 138

Preparación de 4-amino-5-[4-({(2-fluorobencil)amino}-carbonil)amino]fenil]-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

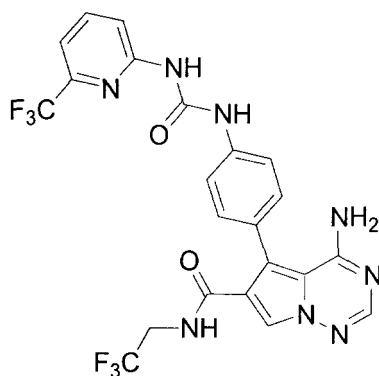


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 107 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-2-(isocianatometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianatobenceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,5 (s, 4H) 4,4 (s, 3H) 7,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 9 H) 7,4 (s, 2H) 7,5 (s, H) 8,1 (s, 1H) 8,8 (s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$; LCMS TR = 2,82 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 139

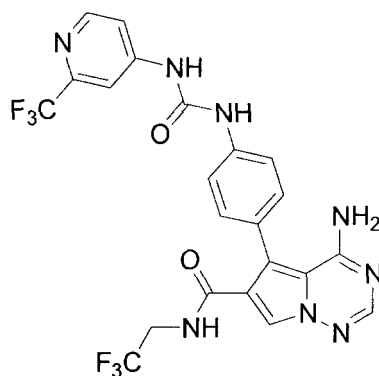
Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 a 7,41 (m, 3H), 3,94 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 539,0; LCMS TR = 2,71.

Ejemplo 140

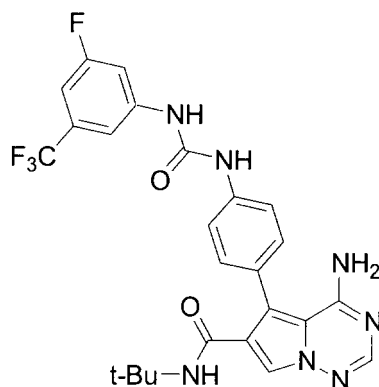
Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y sustituyendo [2-(trifluorometil)piridin-4-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,47 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 539,0; LCMS TR = 2,56.

Ejemplo 141

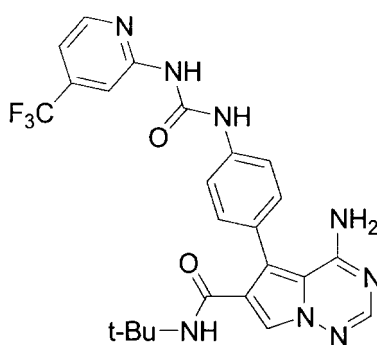
Preparación de 4-amino-N-(*ter*-butil)-5-{4-[[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 105 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario L con el intermediario B y sustituyendo 1-fluoro-3-isocianato-5-(trifluorometil)benceno con 1-cloro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 a 7,70 (m, 1H), 7,65 a 7,62 (m, 1H), 7,61 a 7,57 (m, 2H), 7,35 a 7,34 (m, 2H), 7,24 a 7,22 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 1,18 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530$; LCMS TR = 3,09 min; TLC $R_f = 0,54$ (5:4:1 v/v/v CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH).

Ejemplo 142

Preparación de 4-amino-N-(*ter*-butil)-5-{4-[[[4-(trifluoro-metil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

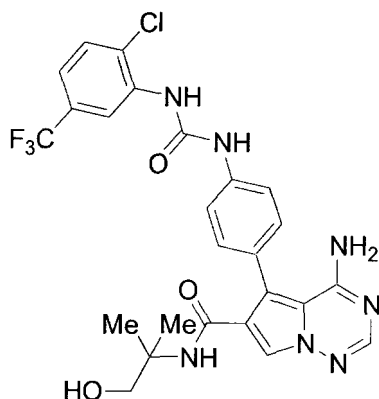


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario L con el intermediario X y sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 a 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,37 a 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 1,19 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513$; LCMS TR = 2,84 min; TLC $R_f = 0,37$ (5:4:1 v/v/v CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 143

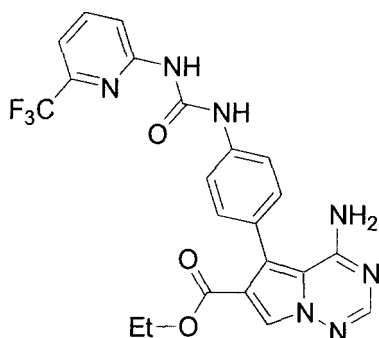
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil)amino]carbonil}amino]fenil}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



A una solución de DMF (2 ml) se le agregó el intermediario J (50 mg, 0,10 mmol) seguido de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (45 mg, 0,10 mmol), 4-metilmorfolina (0,01 ml, 0,10 mmol), y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,01 ml, 0,10 mmol). La solución se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se evaporó por evaporación rotativa y luego se purificó mediante cromatografía de columna (5:4:1 v/v/v CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH) para dar 38 mg del compuesto anterior (0,068 mmol, rendimiento 67%) ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 a 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,77 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,12 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 562; LCMS TR = 3,16 min; TLC R_f = 0,32 (5:4:1 v/v/v CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH).

Ejemplo 144

Preparación de 4-amino-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil} pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-6-carboxilato de etilo

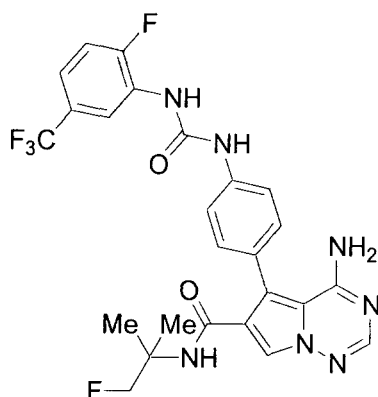


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario B con el intermediario X y sustituyendo [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 a 7,97 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,53 a 7,50 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5,12 (bs, 1H), 4,07 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 486,0; LCMS TR = 2,92 min; TLC R_f = 0,38 (3:1 v/v CH₂Cl₂-THF).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 145

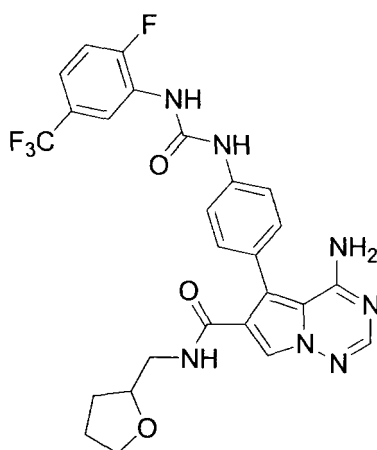
Preparación de 4-amino-N-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)amino}fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina con ciclopropanamina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,20 (bs, 1H), 8,60 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,45 a 7,41 (m, 1H), 7,40 a 7,30 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,02 (bs, 1H) 4,39 (d, *J* = 24 Hz, 2H), 1,15 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 548,4; LCMS TR = 3,35 min; TLC R_f = 0,58 (3:2 v/v CH₂Cl₂-THF).

Ejemplo 146

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)amino}fenil}-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida

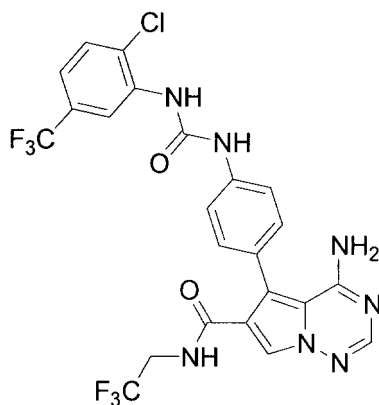


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(tetrahydrofuran-2-il)metanamina con ciclopropanamina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,63 a 8,59 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 a 7,55 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,50 a 7,45 (m, 1H), 7,41 a 7,34 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5,01 (bs, 1H), 3,80 a 3,72 (m, 1H) 3,76 a 3,60 (m, 1H), 3,58 a 3,50 (m, 1H), 3,20 a 3,12 (m, 1H), 1,80 a 1,69 (m, 1H); EM [M+H]⁺ = 558,3; LCMS TR = 3,13 min; TLC R_f = 0,29 (3:2 v/v CH₂Cl₂-THF).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 147

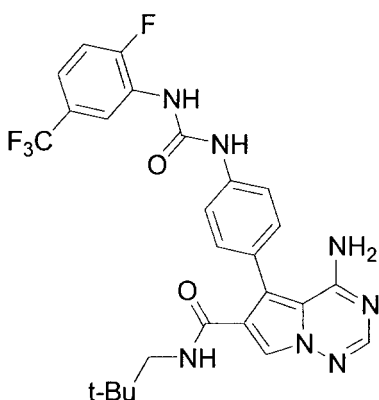
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanamina con 2-amino-2-metilpropan-1-ol. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,39 a 7,36 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,98 a 3,91 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573$; LCMS TR = 3,11 min; TLC $R_f = 0,43$ (5:4:1 v/v/v CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH).

Ejemplo 148

Preparación de 4-amino-N-(2,2-dimetilpropil)-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

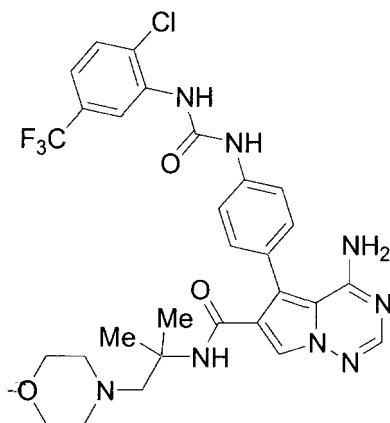


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2-dimetilpropan-1-amina con ciclopropanamina. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,33 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,50 a 7,45 (m, 1H), 7,41 a 7,36 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5,00 (bs, 1H), 2,91 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 0,72 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,5$; LCMS TR = 3,13 min; TLC $R_f = 0,51$ (3:2 v/v CH_2Cl_2 -THF).

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 149

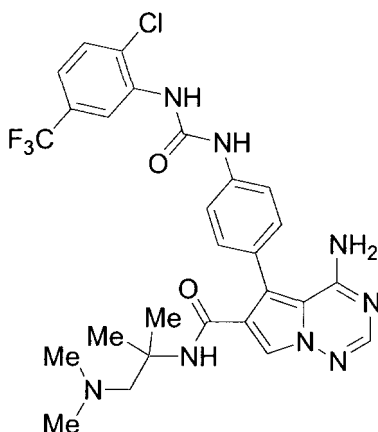
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil)amino]carbonil}amino]fenil}-N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AC con el intermediario I. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 3,62 a 3,53 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,42 a 2,34 (m, 4H), 1,18 (s, 6H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 631,2$; LCMS TR = 2,84.

Ejemplo 150

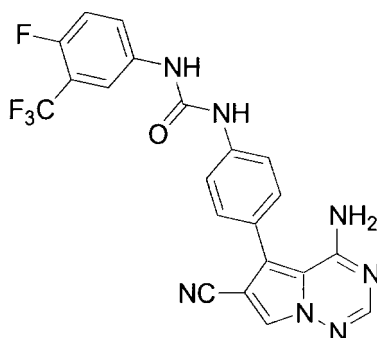
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil)amino]carbonil}amino]fenil}-N-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AC con el intermediario I y sustituyendo *N*-metilmetanamina con morfolina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,13 (s, 6H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,1$; EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589,4$; LCMS TR = 2,50.

Ejemplo 151

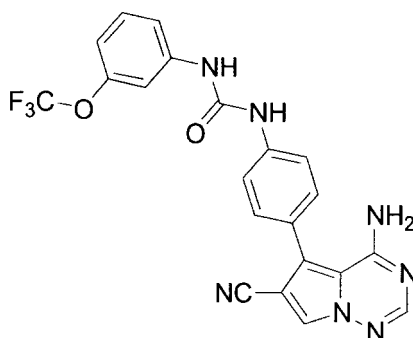
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,94 a 7,89 (m, 2H), 7,69 a 7,64 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H); EM [M+H]⁺ = 456,1; LCMS TR = 3,09.

Ejemplo 152

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[3-(trifluorometoxi)fenil]urea

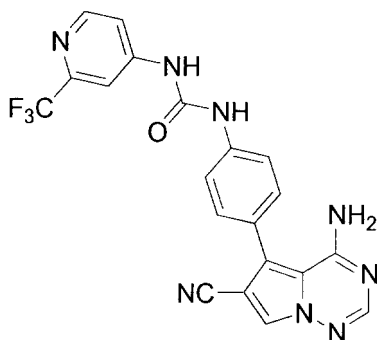


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [3-(trifluorometoxi)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 a 7,61 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40 a 7,29 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); EM [M+H]⁺ = 454,1; LCMS TR = 3,11.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 153

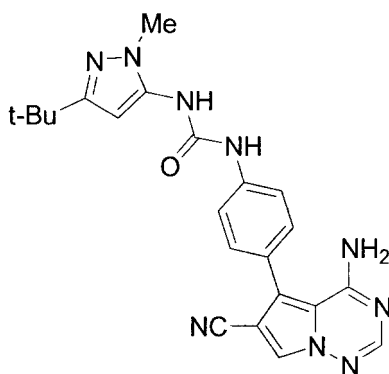
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [2-(trifluorometil)piridin-4-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,71 a 7,64 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 439,0; LCMS TR = 2,72.

Ejemplo 154

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-(3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)urea

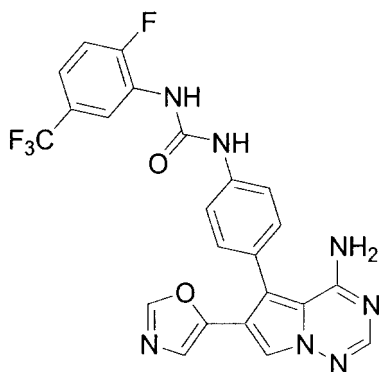


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo (3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 430,1; LCMS TR = 2,56.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 155

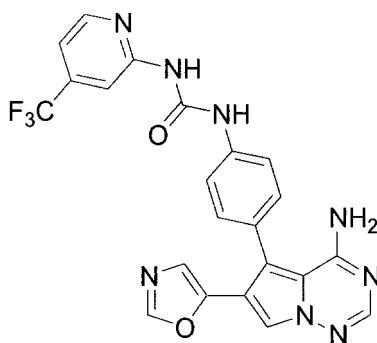
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 498,1; LCMS TR = 2,82.

Ejemplo 156

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

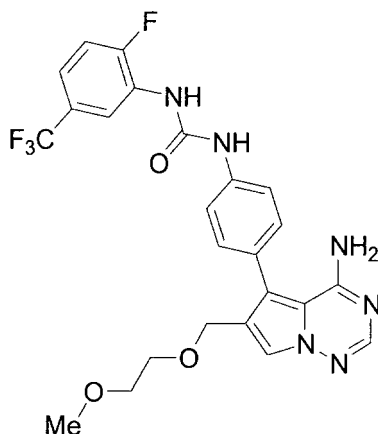


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 481,0; LCMS TR = 2,70.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 157

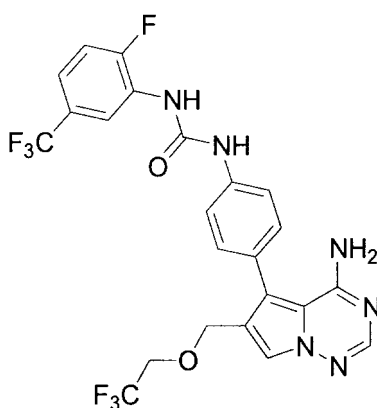
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(2-metoxietoxi)metil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario Z con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,59 a 3,48(m, 4H), 3,33 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 519,2; LCMS TR = 3,13.

Ejemplo 158

Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea

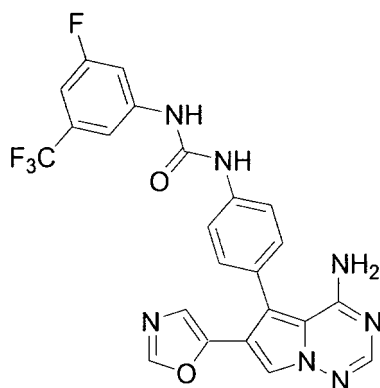


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AA con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,53 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 543,3; LCMS TR = 3,10.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 159

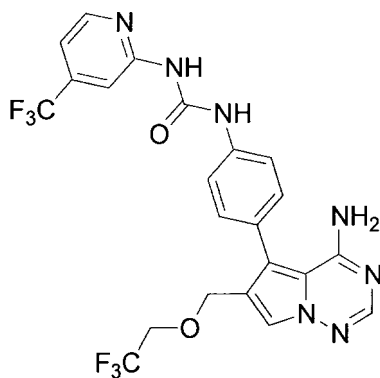
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 a 7,60 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 498,2; LCMS TR = 2,90.

Ejemplo 160

Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

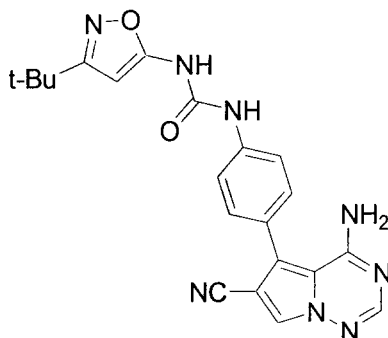


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AA con el intermediario X y sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 a 7,32 (m, *J* = 8,0 Hz, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,97 (q, *J* = 9,1 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 526,0; LCMS TR = 2,90.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 161

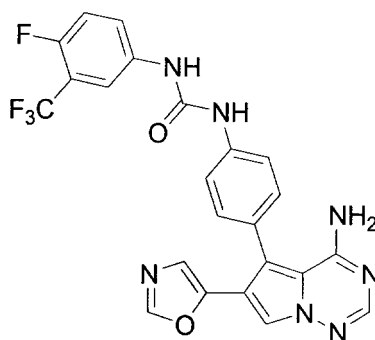
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo (3-*ter*-butilisoxazol-5-il)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 1,31 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417,1$; LCMS TR = 2,87.

Ejemplo 162

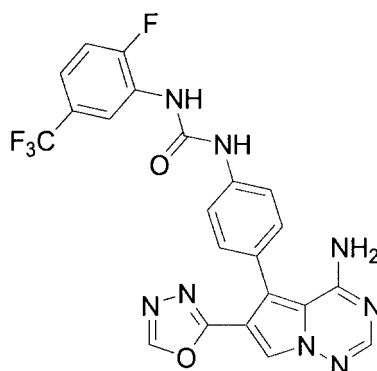
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,7, 6,2$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 a 7,62 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,2$; LCMS TR = 3,14.

Ejemplo 163

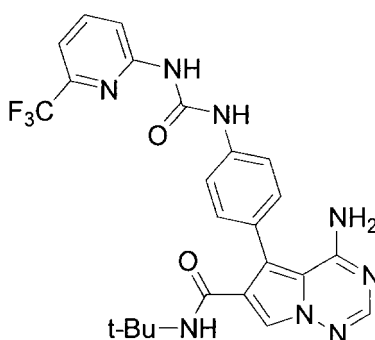
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AD con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 499,2; LCMS TR = 2,82.

Ejemplo 164

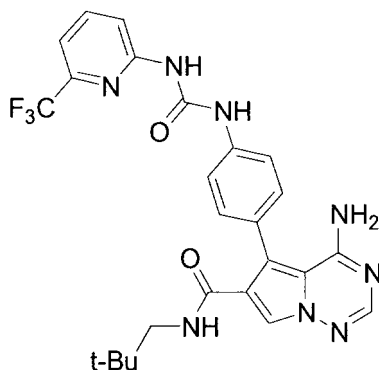
Preparación de 4-amino-*N*-(*ter*-butil)-5-{4-[(6-(trifluoro-metil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil]pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario L con el intermediario X y sustituyendo [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,05 a 7,99 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,50 a 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,00 (bs, 1H), 1,16 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 513,1; LCMS TR = 2,84 min; TLC R_f = 0,64 (3:2 v/v CH₂Cl₂-THF).

Ejemplo 165

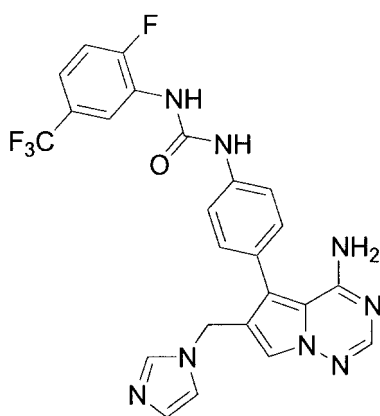
Preparación de 4-amino-N-(2,2-dimetilpropil)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AE con el intermediario X y sustituyendo [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06 a 7,81 (m, 3 H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,55 a 7,50 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,28 a 7,20 (m, 1H), 4,95 (bs, 1H), 2,91 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 0,72 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 527,1; LCMS TR = 2,89 min; TLC R_f = 0,64 (3:2 v/v CH₂Cl₂-THF).

Ejemplo 166

Preparación de 1-[4-(4-amino-6-imidazol-1-ilmetil-pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea

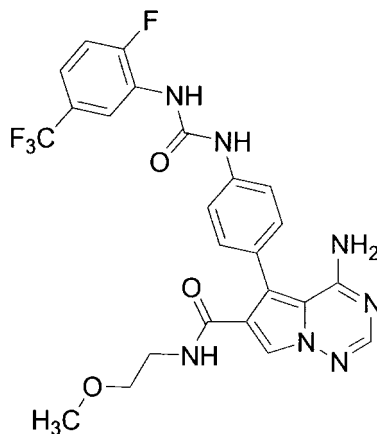


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AE con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 511,3; LCMS TR = 2,63 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 167

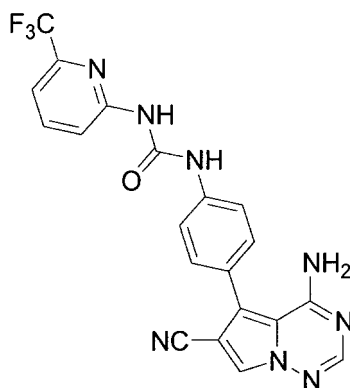
Preparación de 4-amino-5-{4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-N-(2-metoxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxietanamina con ciclopropanamina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9,0, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,39 a 3,34 (m, 4H), 3,24 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 532,1; LCMS TR = 3,05 min.

Ejemplo 168

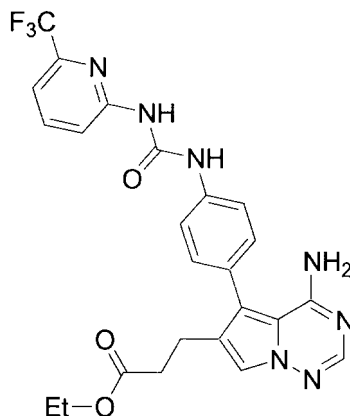
Preparación de N-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-ter-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 a 7,99 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,4, 2H), 7,51 a 7,44 (m, 3H); EM [M+H]⁺ = 439; LCMS TR = 2,62 min.

Ejemplo 169

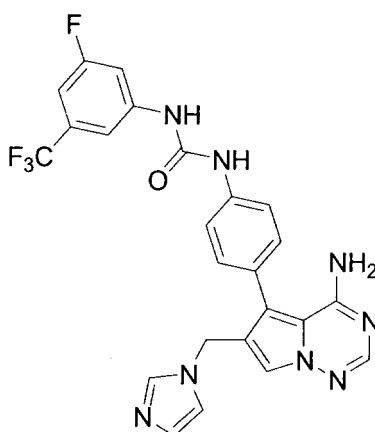
Preparación de 3-(4-amino-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)propanoato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación de Intermediario I se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamat de fenilo con [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamat de fenilo. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,05 a 7,98 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,61 a 7,57 (m, 3H), 7,51 a 7,49 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,03 a 3,97 (m, 2H), 2,74 a 2,70 (m, 2H), 2,55 a 2,51 (m, 2H), 1,15 a 1,11 (m, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$; LCMS TR = 2,65 min.

Ejemplo 170

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

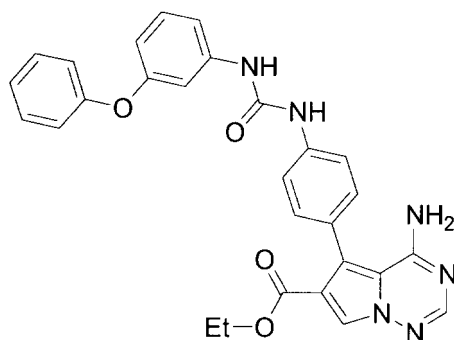


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 166 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamat de fenilo con [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamat de fenilo. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,55 a 8,58 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 a 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,41 a 7,43 (m, 1H), 7,2 a 7,4 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,00 tp 7,1 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,89 (bs, 4H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511,0$; LCMS TR = 2,29 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 171

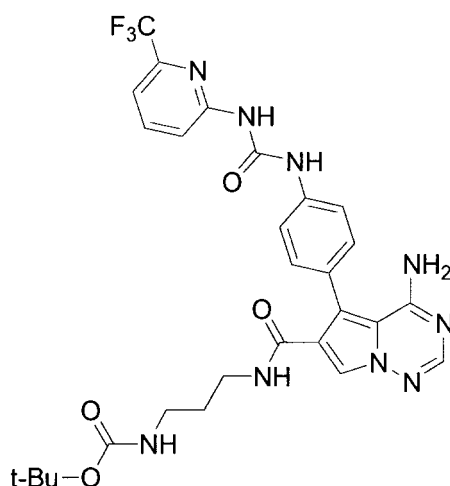
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-fenoxifenil)amino]-carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-fenoxifenil isocianato con 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 a 7,48 (m, 2H), 7,41 a 7,37 (m, 2H), 7,29 a 7,25 (m, 4H), 7,15 a 7,11 (m, 2H), 7,04 a 7,01 (m, 2H), 4,10 a 4,04 (m, 2H), 1,12 a 1,08 (m, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,1$; LCMS TR = 3,48 min.

Ejemplo 172

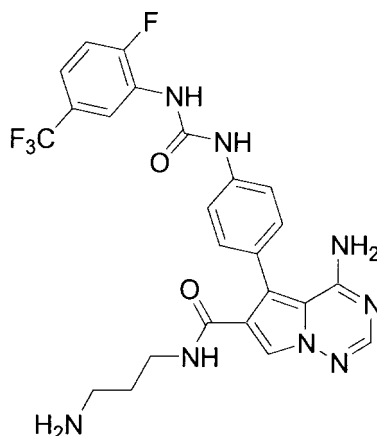
Preparación de (3-{[4-amino-5-[4-({[(6-(trifluorometil)-piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbonil}amino)propil)carbamato de ter-butilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 55 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo (3-aminopropil)carbamato de ter-butilo con N,N-dimetilpropano-1,3-diamina y [6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,06 a 7,97 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,78 a 7,75 (m, 1H), 7,53 a 7,48 (m, 3H), 7,33 a 7,31 (m, 2H), 6,75 a 6,72 (m, 1H), 3,11 a 3,06 (m, 2H), 2,91 a 2,86 (m, 2H), 1,52 a 1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 614,2$; LCMS TR = 2,55 min.

Ejemplo 173

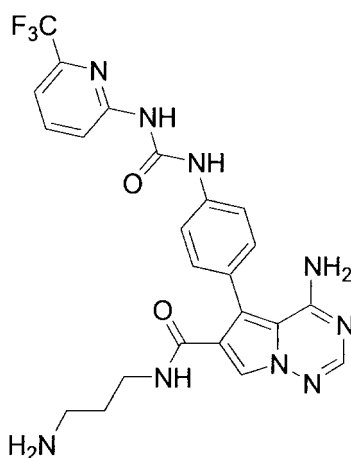
Preparación de 4-amino-N-(3-aminopropil)-5-{4-[[([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



A una solución de DMF (5 ml) se le agregó el Intermediario G (100 mg, 0,21 mmol) y BOP (93 mg, 0,21 mmol) seguido de NMM (23 μ l, 0,21 mmol), y (3-aminopropil)carbamato de ter-butilo (37 mg, 0,21 mmol). La reacción se dejó agitar bajo N_2 a temperatura ambiente durante 2 h. La solución luego se diluyó con EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ ac (20 ml), se transfirió a un embudo de separación, y se separó. La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash (9:1 v/v $CH_2Cl_2/MeOH$). El producto aislado, (3-{[(4-amino-5-{4-[[([2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)-carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)carbonil]amino}propil)carbamato de ter-butilo, se trató con CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (5 ml) y se dejó agitar bajo N_2 a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (10-90% de ACN/ H_2O con 0,1% TFA). Las fracciones purificadas resultantes se diluyeron en EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ ac (20 ml) y se separaron. La capa orgánica se lavó con H_2O , se aisló, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró hasta sequedad produciendo 29 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color blanco (0,055 mmol, rendimiento 26%). ^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 9,59 a 9,55 (br s, 1H), 8,58 a 8,56 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 a 7,74 (m, 1H), 7,57 a 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 a 7,45 (m, 1H), 7,39 a 7,35 (m, 1H), 7,32 a 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,19 a 3,14 (m, 2H), 2,57 a 2,54 (m, 2H), 1,57 a 1,50 (m, 2H); EM $[M+H]^+$ = 531,3; LCMS TR = 2,52 min.

Ejemplo 174

Preparación de 4-amino-N-(3-aminopropil)-5-{4-[[([6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



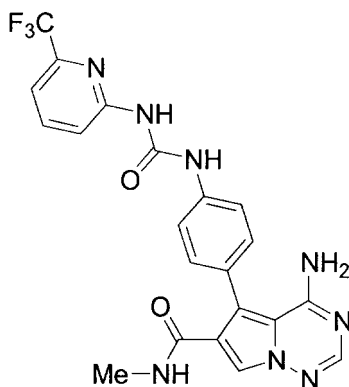
El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 173 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 250 con el intermediario G. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,98 a 7,94 (m, 1H), 7,84 (s,

ES 2 342 722 T3

1H), 7,68 a 7,65 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,47 a 7,43 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,83 a 2,80 (m, 2H), 1,82 a 1,75 (m, 2H); EM $[M+H]^+ = 514,1$; LCMS TR = 1,85 min.

5 Ejemplo 175

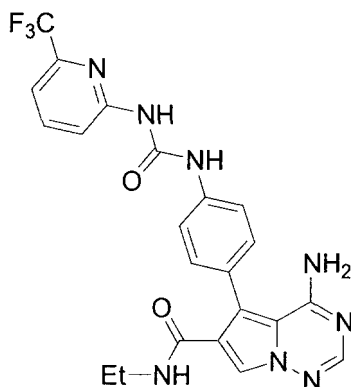
Preparación de 4-amino-N-metil-5-{4-[[[6-(trifluorometil)-piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



Una solución del intermediario AH (40 mg, 1 eq) y HATU (50 mg, 1,5 eq) en 1 ml de DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego la mezcla anterior se agregó a 0,2 ml de solución de DMF anhidro de la amina (1,5 eq). Se agregó trietilamina (26,5 mg, 3 eq) a la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó sin elaboración sobre LC-MS Prep utilizando gradiente Agua y Acetonitrilo con 0,1% de TFA como modificador. EM $[M+H]^+ = 471,14$; LCMS TR = 2,97 min.

Ejemplo 176

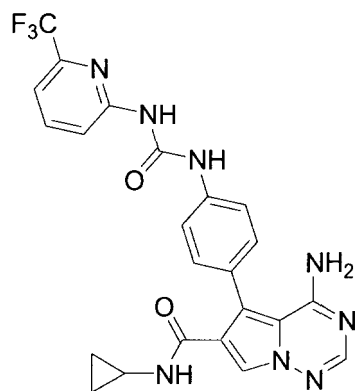
Preparación de 4-amino-N-etilo-5-{4-[[[6-(trifluorometil)-piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo etilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 485,16$; LCMS TR = 2,91 min.

Ejemplo 177

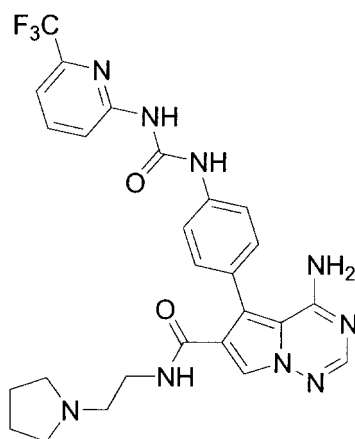
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo ciclopropilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 497,16$; LCMS TR = 2,94 min.

Ejemplo 178

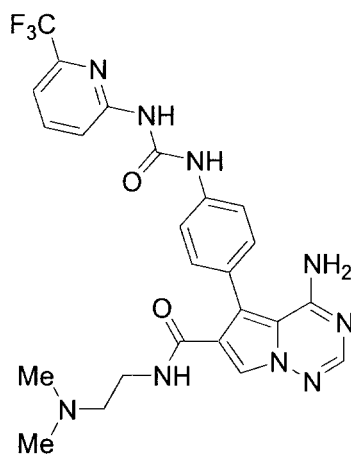
Preparación de 4-amino-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo N-(2-aminoetil)-pirrolidina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 554,22$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 179

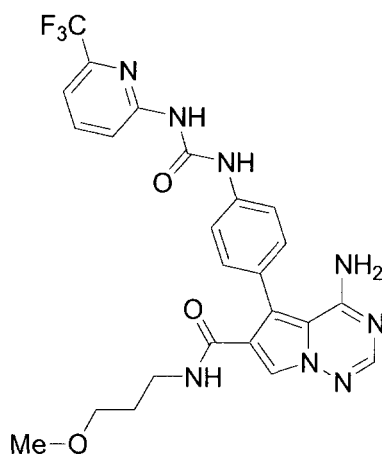
Preparación de 4-amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo N,N-dimetiletilendiamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 528,2$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 180

Preparación de 4-amino-N-(3-metoxipropil)-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

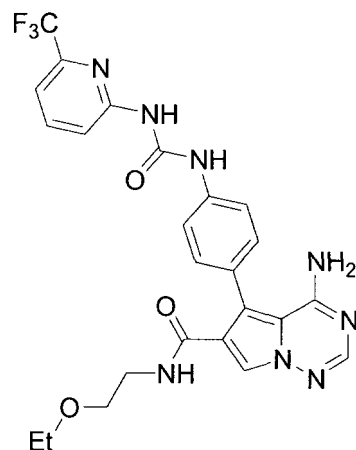


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-metoxipropilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 528,18$; LCMS TR = 2,9 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 181

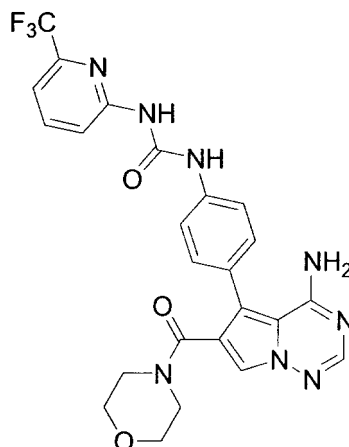
Preparación de 4-amino-N-(2-etoxietil)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-etoxietilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 529,18$; LCMS TR = 2,96 min.

Ejemplo 182

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

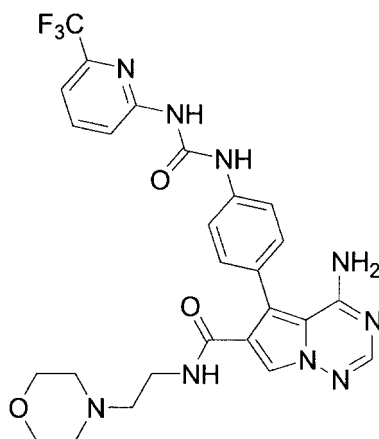


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo morfolina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 527,17$; LCMS TR = 2,84 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 183

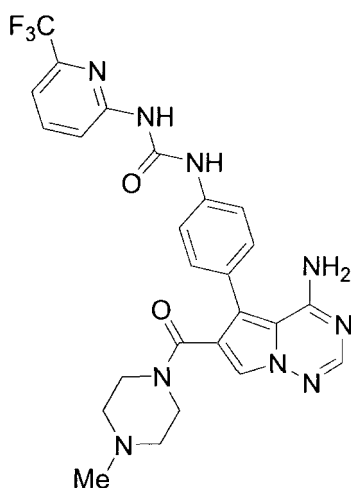
Preparación de 4-amino-N-(2-morfolin-4-iletíl)-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(2-aminoetil)morfolina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 570,21$; LCMS TR = 2,58 min.

Ejemplo 184

Preparación de N-(4-{4-amino-6-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

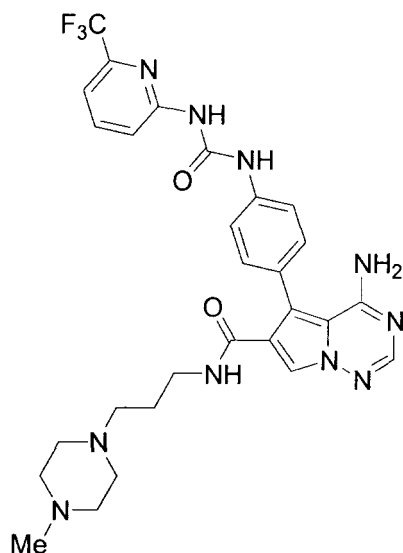


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-metilpiperazina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 540,2$; LCMS TR = 2,55 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 185

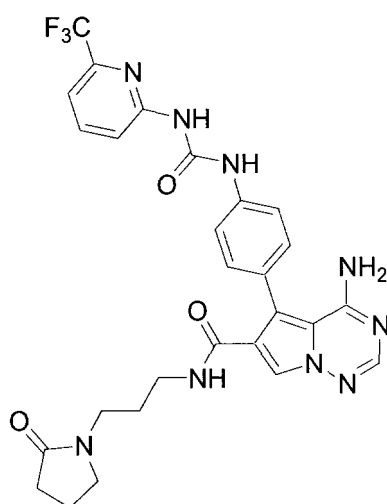
Preparación de 4-amino-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 597,26$; LCMS TR = 2,5 min.

Ejemplo 186

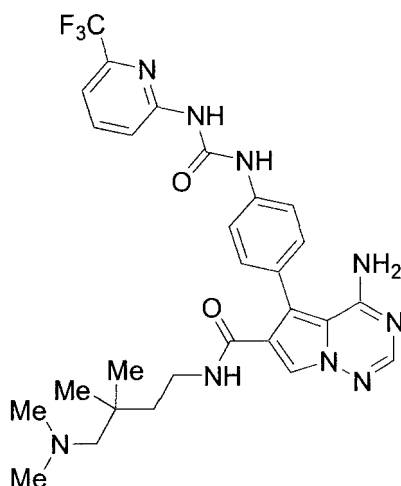
Preparación de 4-amino-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona con metilamina. EM $[M+H]^+ = 582,21$; LCMS TR = 2,81 min.

Ejemplo 187

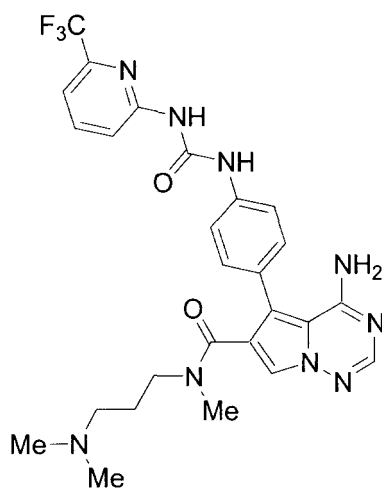
Preparación de 4-amino-N-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetilbutil]-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,N*,N*-tetrametil-butano-1,4-diamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 570,25$; LCMS TR = 2,65 min.

Ejemplo 188

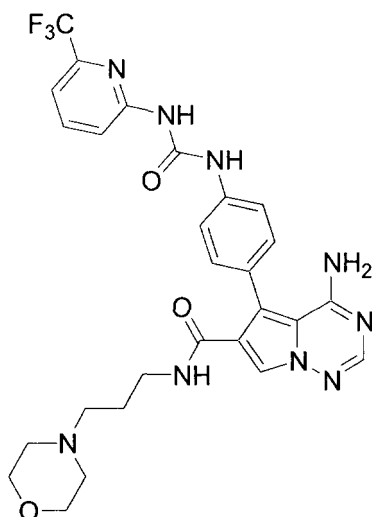
Preparación de 4-amino-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 556,23$; LCMS TR = 2,57 min.

Ejemplo 189

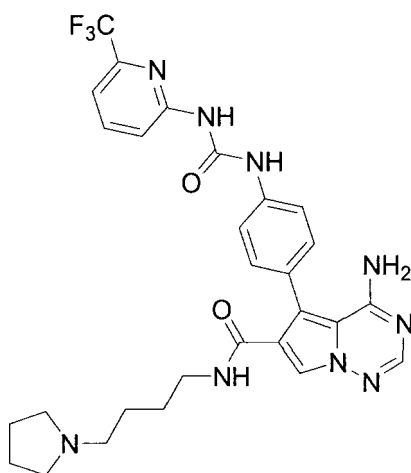
Preparación de 4-amino-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(3-aminopropil)morfolina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 584,23$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 190

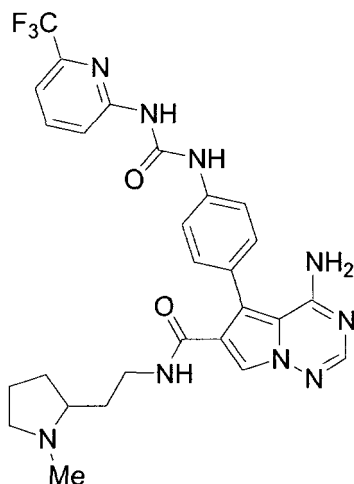
Preparación de 4-amino-N-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(1-pirrolidino)butilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 582,25$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 191

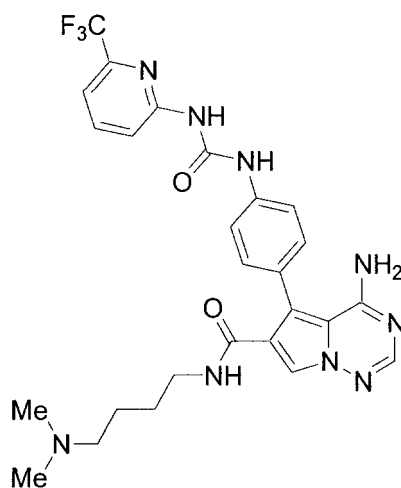
Preparación de 4-amino-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 568,23$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 192

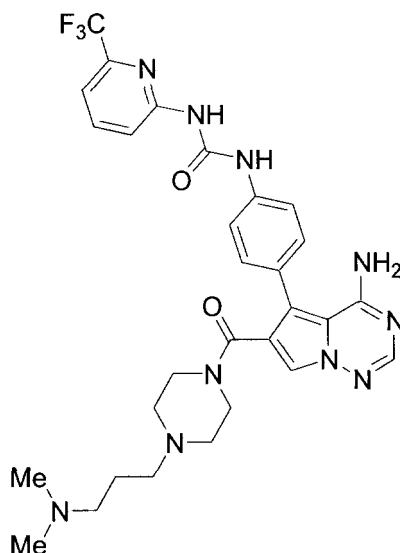
Preparación de 4-amino-N-[4-(dimetilamino)butil]-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-dimetilaminobutilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 556,23$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 193

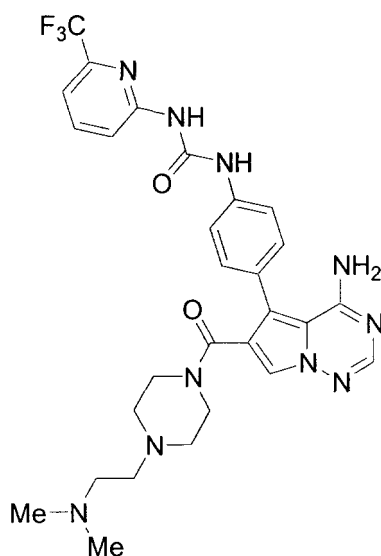
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-({4-[3-(dimetilamino)-propil]piperazin-1-il}carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(3-dimetilaminopropil)-piperazina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 611,27$; LCMS TR = 2,45 min.

Ejemplo 194

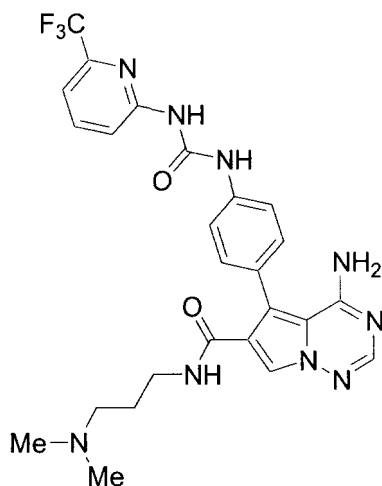
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-({4-[2-(dimetilamino)etil]-piperazin-1-il}carbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[6-(trifluoro-metil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-(2-dimetilaminoetil)-piperazina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 597,26$; LCMS TR = 2,52 min.

Ejemplo 195

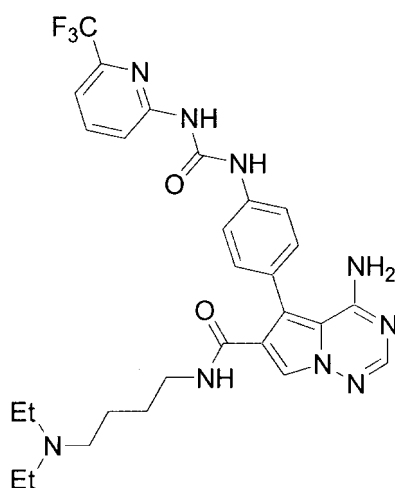
Preparación de 4-amino-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-{4-[[{6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-(dimetilamino)propilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 542,22$; LCMS TR = 2,6 min.

Ejemplo 196

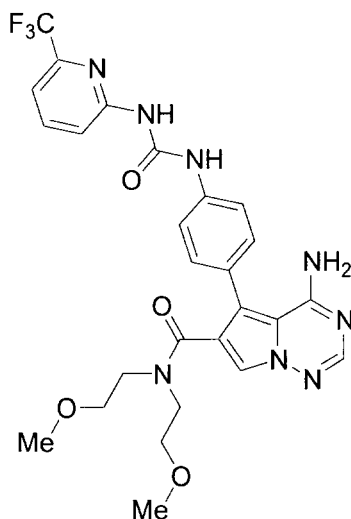
Preparación de 4-amino-N-[4-(dietilamino)butil]-5-{4-[[{6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-dietilaminobutilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 598,28$; LCMS TR = 2,67 min.

Ejemplo 197

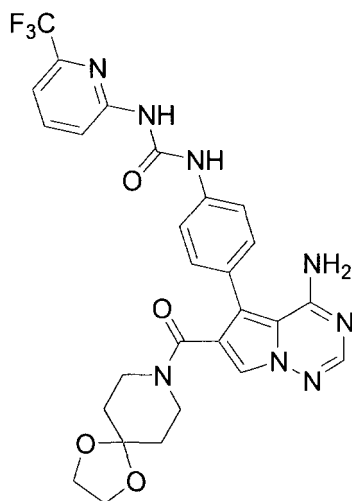
Preparación de 4-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-5-[4-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo bis(2-metoxietil)amina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 573,21$; LCMS TR = 2,93 min.

Ejemplo 198

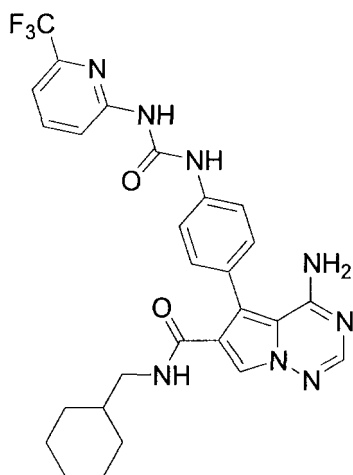
Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]deca-8-ilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[6-(trifluoro-metil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano con metilamina. EM $[M+H]^+ = 583,2$; LCMS TR = 2,93 min.

Ejemplo 199

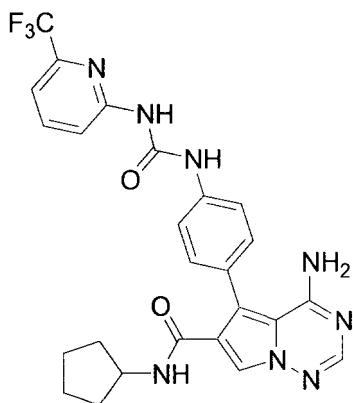
Preparación de 4-amino-N-(ciclohexilmetil)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo ciclohexanometilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 553,22$; LCMS TR = 3,31 min.

Ejemplo 200

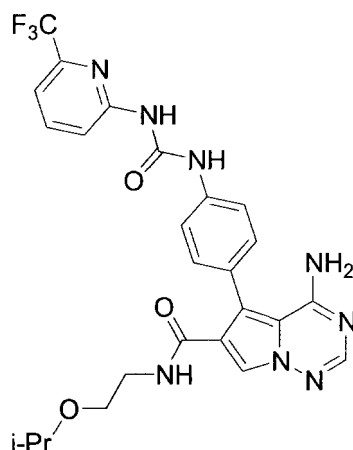
Preparación de 4-amino-N-ciclopentil-5-{4-[(6-(trifluoro-metil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo ciclopentilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 525,19$; LCMS TR = 3,1 min.

Ejemplo 201

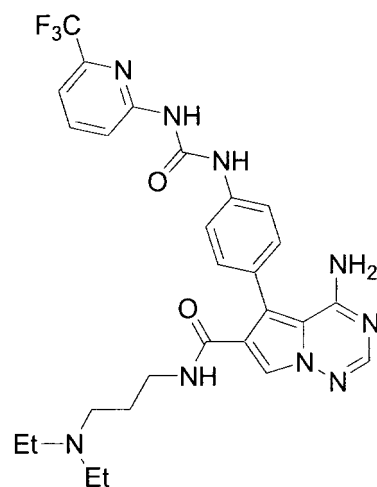
Preparación de 4-amino-N-(2-isopropoxietil)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo éter 2-aminoetil isopropílico con metilamina. EM $[M+H]^+ = 543,2$; LCMS TR = 3,05 min.

Ejemplo 202

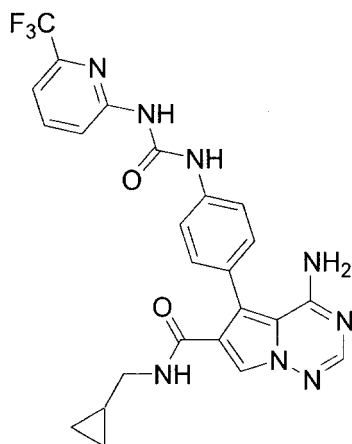
Preparación de 4-amino-N-[3-(dietilamino)propil]-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo N,N-dietil-1,3-propanodiamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 570,25$; LCMS TR = 2,62 min.

Ejemplo 203

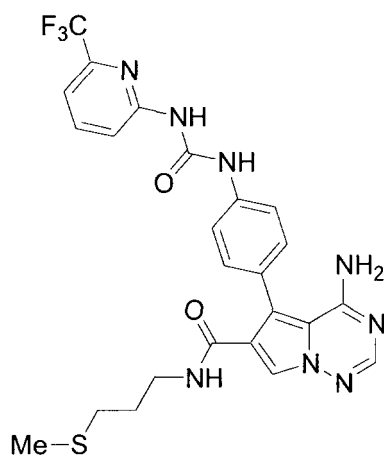
Preparación de 4-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo ciclopropanometilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 511,17$; LCMS TR = 3,04 min.

Ejemplo 204

Preparación de 4-amino-N-[3-(metiltio)propil]-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

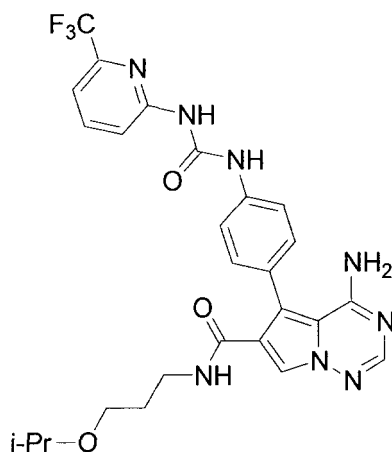


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-(metiltio)propilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 545,16$; LCMS TR = 3,06 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 205

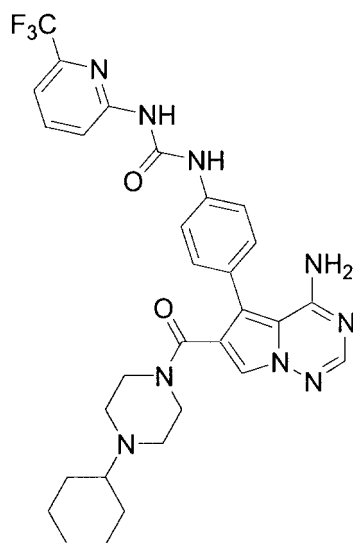
Preparación de 4-amino-N-(3-isopropoxipropil)-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-isopropoxipropilamina con metilamina. EM $[M+H]^+$ = 557,22; LCMS TR = 3,05 min.

Ejemplo 206

Preparación de N-(4-{4-amino-6-[(4-ciclohexilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)urea

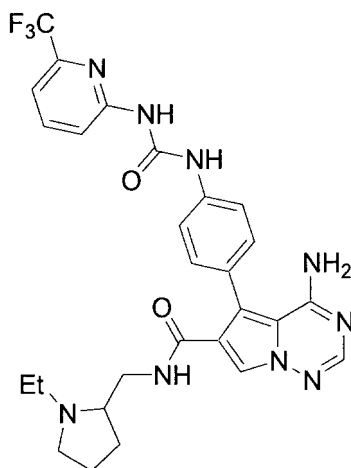


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-ciclohexilpiperazina con metilamina. EM $[M+H]^+$ = 608,26; LCMS TR = 2,63 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 207

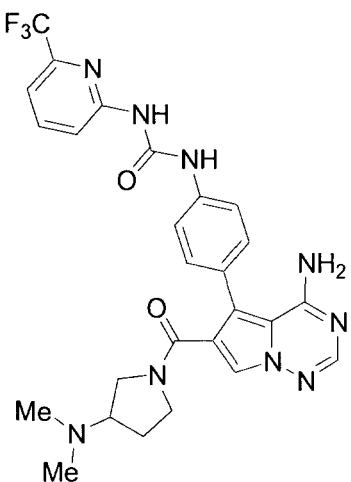
Preparación de 4-amino-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 568,23$; LCMS TR = 2,64 min.

Ejemplo 208

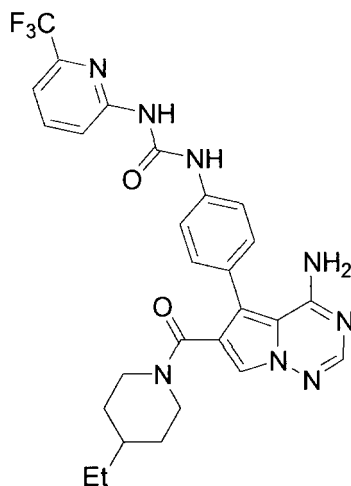
Preparación de N-[4-(4-amino-6-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[6-(trifluoro-metil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-(dimetilamino)pirrolidina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 554,22$; LCMS TR = 2,54 min.

Ejemplo 209

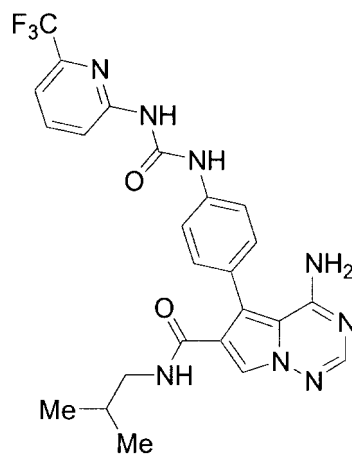
Preparación de N-(4-{4-amino-6-[(4-etilpiperidin-1-il)-carbonil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-etilpiperidina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 553,22$; LCMS TR = 3,25 min.

Ejemplo 210

Preparación de 4-amino-N-isobutil-5-{4-[[[6-(trifluoro-metil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

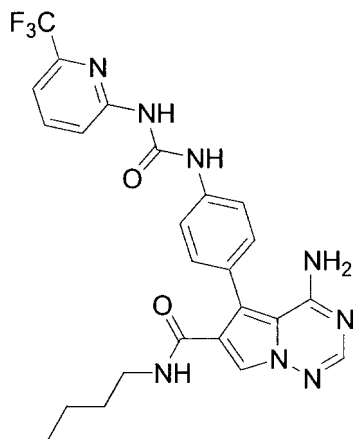


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo isobutilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 513,19$; LCMS TR = 3,11 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 211

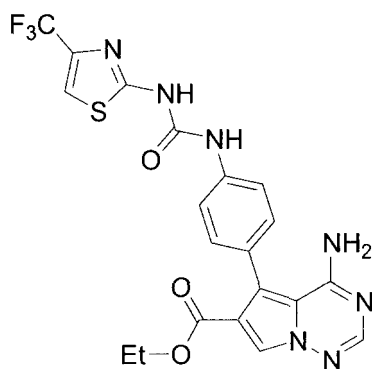
Preparación de 4-amino-N-butil-5-{4-[[[6-(trifluorometil)-piridin-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 175 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo N-butilamina con metilamina. EM $[M+H]^+ = 513,19$; LCMS TR = 3,14 min.

Ejemplo 212

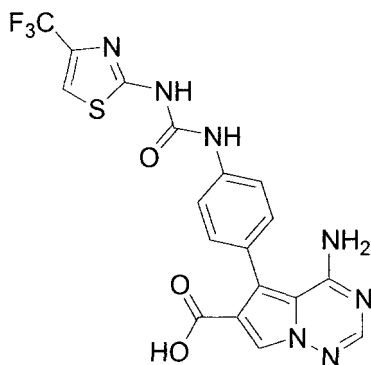
Preparación de 4-amino-5-{4-[[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina con 2-isopropilanilina. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,0 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 a 7,55 (m, 2H), 7,35 a 7,33 (m, 2H), 1,12 a 1,09 (m, 3H); EM $[M+H]^+ = 492$; LCMS TR = 2,73 min.

Ejemplo 213

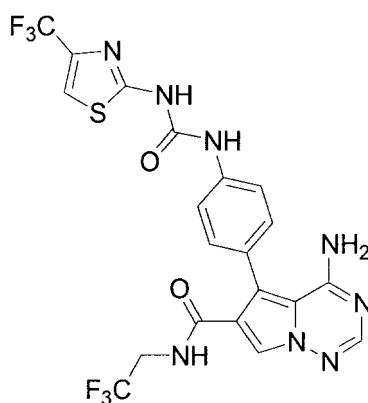
Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[[{4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



El procedimiento utilizado para la etapa 2 en la preparación del Intermediario J se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo con [2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,3 a 12,2 (br s, 1H), 11,2 a 11,1 (br s, 1H), 9,41 a 9,18 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 a 8,1 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 a 7,58 (m, 2H), 7,55 a 7,30 (m, 2H), 5,27 a 4,71 (br s, 1H); EM [M+H]⁺ = 464; LCMS TR = 2,28 min.

Ejemplo 214

Preparación de 4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[[{4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

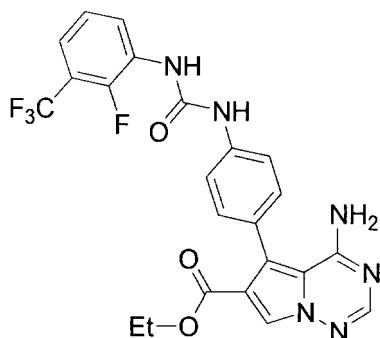


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 213 con el intermediario G y sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanamina con ciclopropanamina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,0 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,55 a 8,52 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 a 7,52 (m, 2H), 7,32 a 7,30 (m, 2H), 3,97 a 3,93 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 544,9; LCMS TR = 2,52 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 215

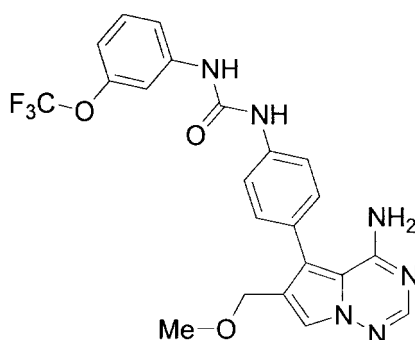
Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilamina con 2-isopropilanilina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 a 8,45 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,40 a 7,34 (m, 4H), 5,14 (bs, 1H), 4,10 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,12 (q, *J* = 7,8 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 503,2; LCMS TR = 3,14 min.

Ejemplo 216

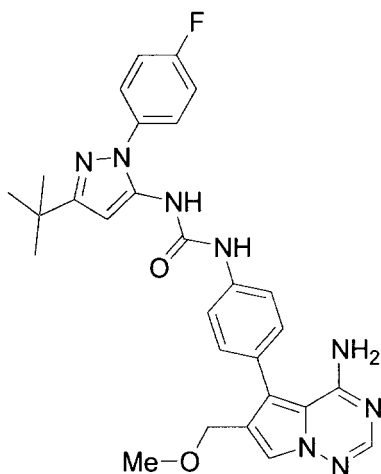
Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometoxi)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-metoxianilina con 2-isopropilanilina y el intermediario U con el intermediario B. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 a 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,40 ((d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 a 7,36 (m, 2H), 6,90 a 6,95 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 473,1; LCMS TR = 2,69 min.

Ejemplo 217

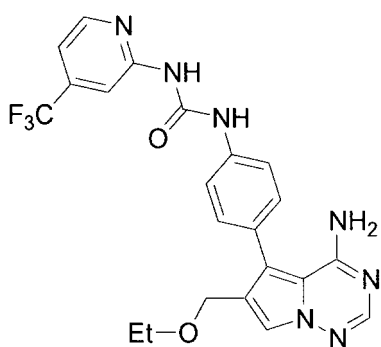
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[3-ter-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 24 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-ter-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina con 2-isopropilanilina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 a 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,28 a 7,31 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 529,2; LCMS TR = 3,04 min.

Ejemplo 218

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(etoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

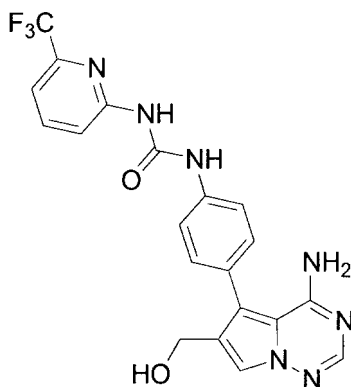


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 246 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,62 a 7,65 (m, 1H), 7,30 a 7,42 (m, 4 H), 4,32 (s, 2H), 3,40 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 472,1; LCMS TR = 2,73 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 219

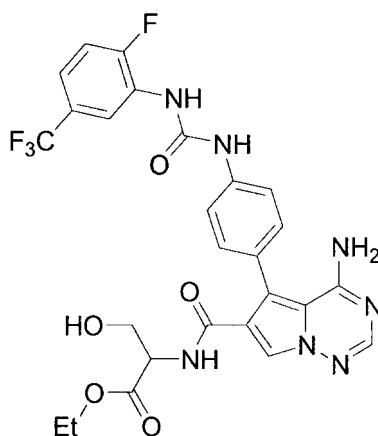
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado en la etapa 1 de la preparación del Intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 144 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,03 a 7,99 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 a 7,55 (m, 3H), 7,50 a 7,47 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,97 a 4,94 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 444,0; LCMS TR = 2,24 min.

Ejemplo 220

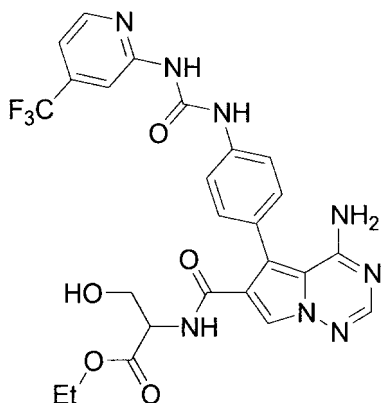
Preparación de *N*-[4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il]carbonil]serinato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo clorhidrato de metil serinato con 2-amino-2-metilopropan-1-ol y el intermediario G con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,62 a 8,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 a 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 a 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,50 a 7,47 (m, 1H), 7,40 a 7,37 (m, 1H), 7,34 a 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,98 a 4,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,38 a 4,34 (m, 1H), 4,08 a 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,70 a 3,61 (m, 2H), 1,18 a 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 590,0; LCMS TR = 2,69 min.

Ejemplo 221

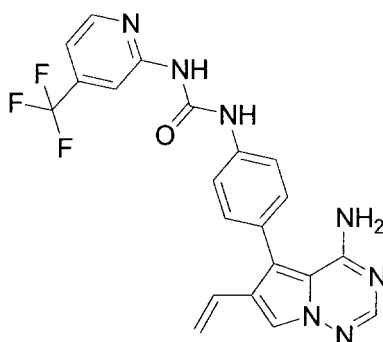
Preparación de *N*-[4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)-piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il)-carbonil]serinato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo clorhidrato de metil serinato con 2-amino-2-metilopropan-1-ol y el Ejemplo 250 con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 a 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,37 a 7,33 (m, 3H), 4,98 a 4,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,39 a 4,34 (m, 1H), 4,08 a 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,72 a 3,61 (m, 2H), 1,18 a 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 573,0; LCMS TR = 2,55 min.

Ejemplo 222

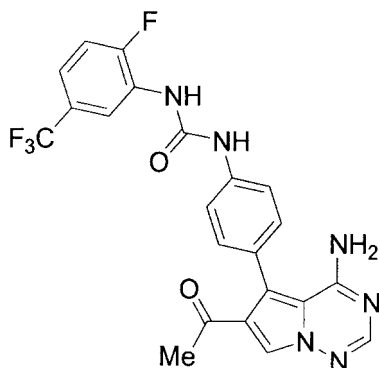
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-vinilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Se suspendió ter-butoxido de potasio (0,51 g, 4,53 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y se trató con bromuro de metil (trifenil)fosfonio (1,6 g, 4,53 mmol). La suspensión color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla luego se trató con el intermediario AG (1,0 g, 2,27 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla luego se vertió en agua y se agitó durante 1 hora. La mezcla luego se filtró y se enjuagó con agua y metanol. El sólido restante se secó bajo presión reducida dando 0,62 g del producto en forma de un sólido color marrón claro (1,41 mmol, 62% de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,0(bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,39 (q, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 1,6 Hz, 1H); EM [M+H]⁺ = 440,0; LCMS TR = 2,89 min.

Ejemplo 223

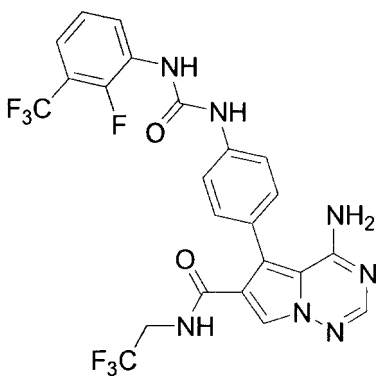
Preparación de *N*-[4-(6-acetil-4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 233 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo XXX con el Ejemplo 269. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 2, 5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,46 a 7,52 (m, 1H), 7,36 a 7,40 (m, 1H), 7,31, d, *J* = 9 Hz, 2H), 5,02 (bs, 1H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 473,3; LCMS TR = 2,95 min.

Ejemplo 224

Preparación de 4-amino-5-{4-[(2-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil)amino]carbonil}amino]fenil}-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida

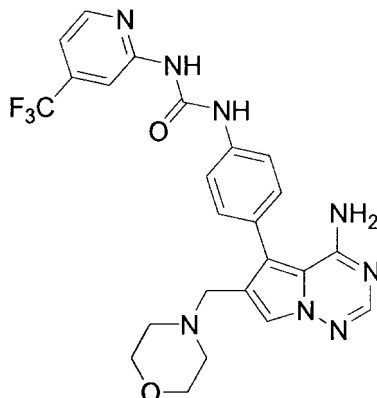


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y fenil ester del ácido (2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-carbámico con (4-*ter*butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 a 8,48 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,41 a 7,33 (m, 4H), 5,11 (bs, 1H), 4,10(m, 2H); EM [M+H]⁺ = 556,1; LCMS TR = 3,00 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 225

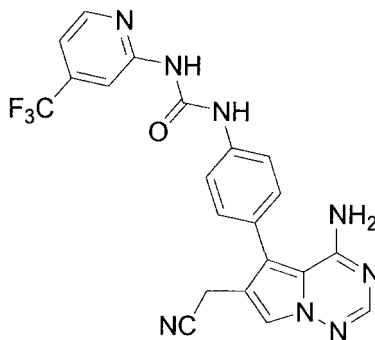
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AG con el intermediario F. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 a 7,41 (m, 2H), 7,39 a 7,38 (m, 2H), 3,57 a 3,50 (m, 2H), 3,42 a 3,41 (m, 2H), 2,67 a 2,66 (m, 2H), 2,47 a 2,32 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 513,0; LCMS TR = 1,92 min.

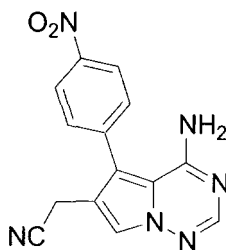
Ejemplo 226

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Etapla 1

Preparación de [4-amino-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il]acetonitrilo

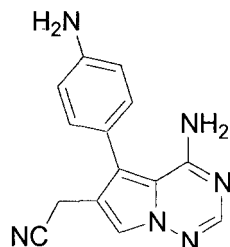


El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario U etapa 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo DMF con metanol y cianuro de sodio con hidruro de sodio. EM [M+H]⁺ = 295,4; LCMS TR = 2,11 min.

ES 2 342 722 T3

Etapla 2

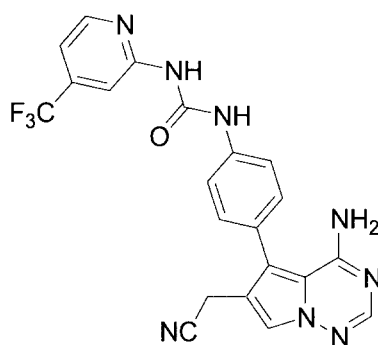
Preparación de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]acetonitrilo



Una solución de 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]acetonitrilo (250 mg, 0,85 mmol) y cloruro de estaño (II) (1,61 g, 8,5 mmol) en 75 ml EtOH se calentó a 80°C durante 1 h. La reacción luego se diluyó con EtOAc y se diluyó con NaHCO₃ sat. Después de 15 minutos de vigorosa agitación la mezcla se filtró a través de un taco de celite, lavando bien con EtOAc. La capa orgánica luego se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. La trituración con Et₂O dio 210 mg del compuesto del título (93% de rendimiento). EM [M+H]⁺ = 265; LCMS TR = 2,63 min.

Etapla 3

Preparación de [Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-(4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

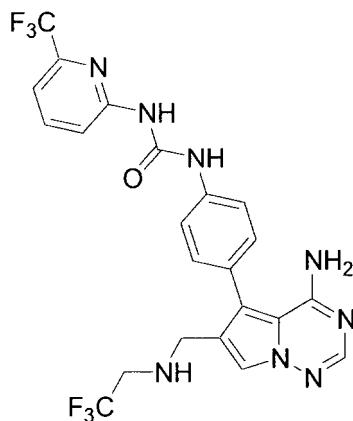


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 101 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]acetonitrilo con el intermediario U. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,34 a 7,36 (m, 1H), 3,81 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 453,1; LCMS TR = 2,67 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 227

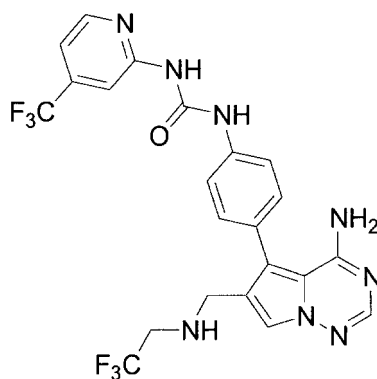
Preparación de N-[4-(4-amino-6-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]metilo]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanamina con morfolina y N-[4-(4-amino-6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea con el intermediario F. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,02 a 7,99 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 a 7,48 (m, 4H), 7,38 a 3,36 (m, 2H), 3,67 a 3,66 (s, 2H), 3,28 a 3,14 (m, 2H), 2,66 a 2,56 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 525,0; LCMS TR = 2,10 min.

Ejemplo 228

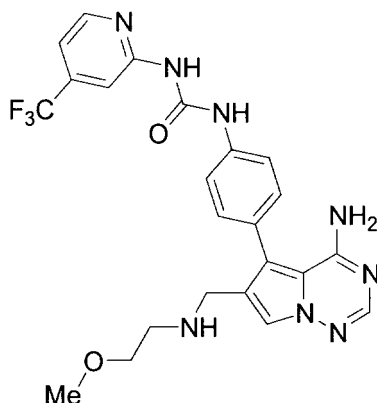
Preparación de N-[4-(4-amino-6-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]metilo]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanamina con morfolina y el Intermediario AG con el intermediario F. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,70 a 7,68 (m, 3H), 7,44 a 7,42 (m, 2H), 7,29 a 7,27 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,18 a 3,11 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 525,1; LCMS TR = 2,19 min.

Ejemplo 229

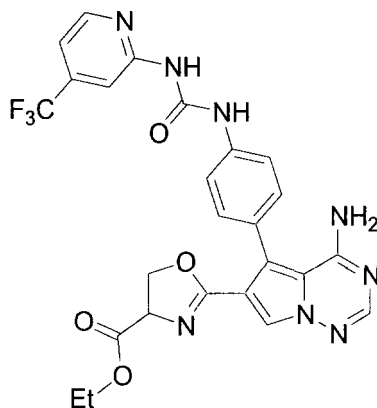
Preparación de N-[4-(4-amino-6-[(2-metoxietil)amino]-metilo]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 30 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxietanamina con morfolina y el Intermediario AG con el intermediario F. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 a 7,72 (m, 3H), 7,43 a 7,41 (m, 2H), 7,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,48 a 3,45 (m, 2H), 2,89 a 2,86 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 501,0; LCMS TR = 1,99 min.

Ejemplo 230

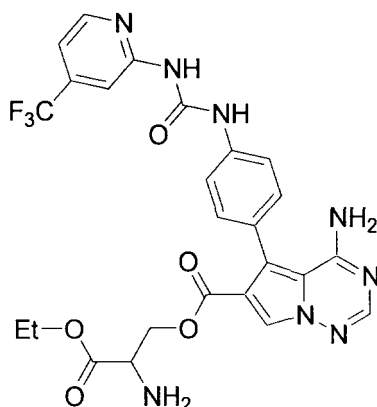
Preparación de 2-(4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de THF (2 ml) se le agregó N-[(4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]serinato de etilo (Ejemplo 221) (50 mg, 0,09 mmol) la cual se enfrió a -78°C. Se agregó DAST (13 μl, 0,10 mmol) y la reacción procedió durante 1 h mientras se agitaba bajo N₂. Luego se agregó K₂CO₃ anhidro y la solución se dejó enfriar a ta durante los siguientes 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ ac saturado (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se recolectó, se secó (MgSO₄), y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (10-90% de ACN/H₂O con 0,1% de TFA). Las fracciones se dejaron durante toda la noche dando por resultado la formación de un nuevo producto. Los dos productos se separaron por cromatografía de columna 5:4:1 v/v/v DCM/EtOAc/MeOH dando por resultado el aislamiento de 9 mg del compuesto del título (0,016 mmol, 18%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 a 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 a 7,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 a 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,75 a 4,71 (m, 1H), 4,38 a 4,29 (m, 2H), 4,13 a 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 a 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 555,1; LCMS TR = 2,84 min.

Ejemplo 231

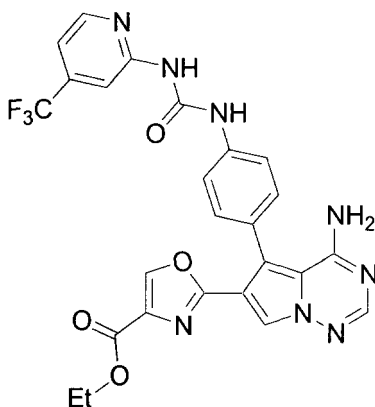
Preparación de 2-amino-3-etoxi-3-oxopropil 4-amino-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxilato



A una solución de THF (2 ml) se le agregó N-[(4-amino-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-il)carbonil]serinato de etilo (Ejemplo 221) (50 mg, 0,09 mmol) la cual se enfrió a -78°C. DAST (13 μ l, 0,10 mmol) se agregó y la reacción procedió durante 1 h mientras se agitaba bajo N₂. Luego se agregó K₂CO₃ anhidro y la solución se dejó enfriar a ta durante los siguientes 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ ac saturado (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se recolectó, se secó (MgSO₄), y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (10-90% de ACN/H₂O con 0,1% de TFA). Las fracciones se dejaron durante toda la noche dando por resultado la formación parcial de un nuevo producto. Los dos productos se separaron por cromatografía de columna 5:4:1 v/v/v DCM/EtOAc/MeOH dando por resultado el aislamiento de 4 mg del compuesto del título (0,0075 mmol, 9%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 a 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 a 7,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,33 a 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,25 a 4,21 (m, 1H), 4,12 a 4,08 (m, 1H), 4,07 a 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 a 3,52 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 1,15 a 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 573,1; LCMS TR = 2,38 min.

Ejemplo 232

Preparación de 2-(4-amino-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo



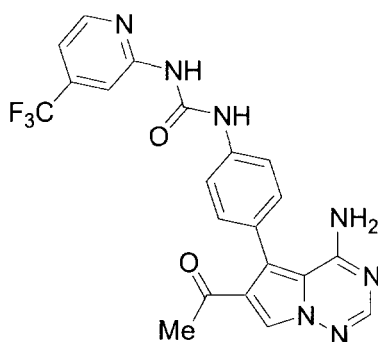
A una solución de THF (16 ml) se le agregó N-[(4-amino-5-{4-[[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]carbonil]amino}fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-il)carbonil]serinato de etilo (Ejemplo 221) (437 mg, 0,76 mmol) la cual se enfrió a -78°C. Se agregó DAST (0,14 ml, 1,07 mmol) y la reacción procedió durante 1 h mientras se agitaba bajo N₂.

ES 2 342 722 T3

Se agregó DAST adicional (0,14 ml, 1,07 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. El baño de enfriamiento en acetona/hielo seco se reemplazó con un baño de agua/hielo y se agregaron DBU (0,41 ml, 2,75 mmol) y BrCCl₃ (0,27 ml, 2,75 mmol) y la solución se dejó enfriar a ta durante 17 h. Se agregaron DBU adicional (0,41 ml, 2,75 mmol) y BrCCl₃ (0,27 ml, 2,75 mmol) y la solución se dejó agitar durante 6 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac saturado (50 ml) y H₂O (50 ml). La fracción acuosa se retro extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se evaporaron al vacío y se cromatografiaron flash 5:4:1 v/v/v DCM/EtOAc/MeOH dando por resultado el aislamiento de 33 mg del compuesto del título (0,060 mmol, rendimiento 8%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 a 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 a 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 a 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 a 7,36 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,28 a 4,23 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,28 a 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 553,1; LCMS TR = 3,04 min.

Ejemplo 233

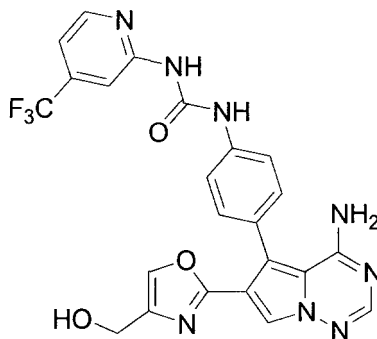
Preparación de N-[4-(6-acetil-4-aminopirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F etapa 2 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 269 con *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 456,0; LCMS TR = 2,71 min.

Ejemplo 234

Preparación de N-(4-{4-amino-6-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

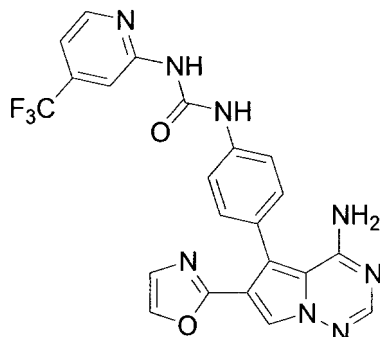


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 241 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 232 con el Ejemplo 237. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 a 7,36 (m, 3H), 5,14 a 5,11 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 511,0; LCMS TR = 2,33 min.

ES 2 342 722 T3

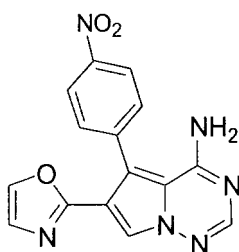
Ejemplo 235

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-2-il)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Etapla 1

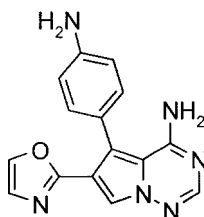
Preparación de 5-(4-nitro-fenil)-6-oxazol-2-il-pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-4-ilamina



El procedimiento utilizado para la preparación de la primera etapa del intermediario M se utilizó para preparar (2,2-dimetoxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-(4-nitro-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico sustituyendo 2,2-dimetoxi-etilamina con sal clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-etilamina. A una solución de ácido metansulfónico (1,5 ml) se le agregó P_2O_5 (225,0 mg, 1,58 mmol) seguido de la adición de (2,2-dimetoxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-(4-nitro-fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (150 mg, 0,388 mmol). La mezcla color marrón oscuro se calentó a 100°C y se dejó agitar durante 18 hrs. La mezcla luego se vertió en hielo (15 g), se agitó durante quince minutos y se agregó suficiente solución de carbonato de sodio acuoso saturado para neutralizar la reacción. Un precipitado color blanco se filtró y se recolectó (35 mg, 27%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,03 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H). EM $[M+H]^+$ = 323,2; LCMS TR = 2,51 min.

Etapla 2

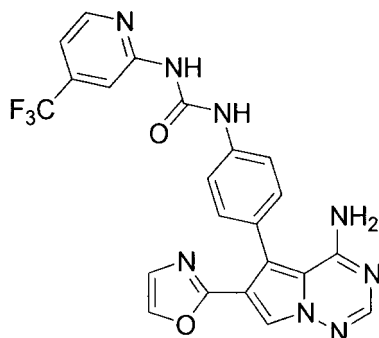
Preparación de 5-(4-Amino-fenil)-6-oxazol-2-il-pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-4-ilamina



El procedimiento utilizado para la preparación del intermediario B se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-(4-Nitro-fenil)-6-oxazol-2-il-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina con 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrol [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato. $[M+H]^+$ = 293,3; LCMS TR = 0,38 min.

Etapa 3

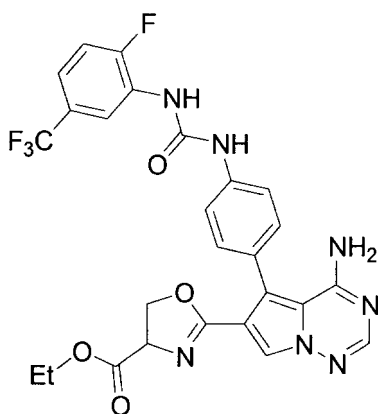
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-2-il)pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 5-(4-amino-fenil)-6-oxazol-2-il-pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-ilamina con el intermediario X y [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con (4-*ter*butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 481,1; LCMS TR = 3,11 min.

Ejemplo 236

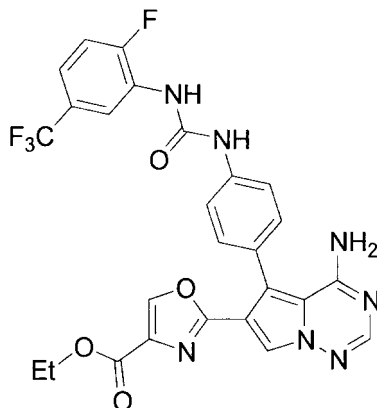
Preparación de 2-(4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 230 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo *N*-[4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-il)carbonil]serinato de etilo (Ejemplo 220) con 2-(4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 221). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,96 a 8,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,63 a 8,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 a 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 a 7,48 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,41 a 7,38 (m, 1H), 7,33 a 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,76 a 4,71 (m, 1H), 4,38 a 4,29 (m, 2H), 4,13 a 4,08 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,21 a 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 572,2; LCMS TR = 2,94 min.

Ejemplo 237

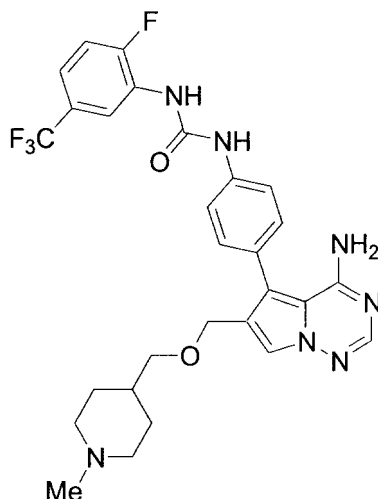
Preparación de 2-(4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]amino)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de THF (2 ml) y DCM (2 ml) enfriada en un baño de agua/hielo se le agregó 2-(4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)-carbonil]amino}fenil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 236) seguido de DBU (24 μ l, 0,16 mmol) y BrCCl_3 (16 μ l, 0,16 mmol). La solución se dejó agitar bajo N_2 durante 1 h y luego la solución se dejó enfriar a 0°C mientras se agitaba durante 17 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se purificó por cromatografía flash 50:45:5 v/v/v DCM/EtOAc/MeOH dando por resultado el aislamiento de 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido color blanco (0,028 mmol, rendimiento 65%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,35 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,62 a 8,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 a 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 a 7,47 (m, 1H), 7,40 a 7,37 (m, 3H), 4,27 a 4,23 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,28 a 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 570,1$; LCMS TR = 3,16 min.

Ejemplo 238

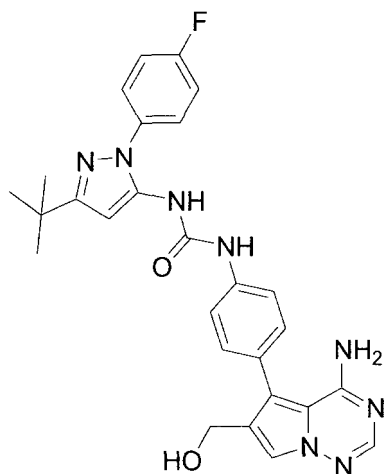
Preparación de N-[4-(4-amino-6-{[(1-metilpiperidin-4-il)-metoxi]metilo}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 271 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo (1-metilpiperidin-4-il)metanol con metanol y el producto del Intermediario F (Etapa 1) con el Ejemplo 262. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 a 8,57 (m, 1H), 8,05 a 7,93 (m, 2H), 1,68 a 7,64 (m, 2H), 7,51 a 7,46 (m, 1H), 7,38 a 7,36 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,02 a 4,00 (m, 1H), 3,27 a 3,09 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,62 a 1,55 (m, 2H), 1,25 a 1,15 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 572,1$; LCMS TR = 2,06 min.

Ejemplo 239

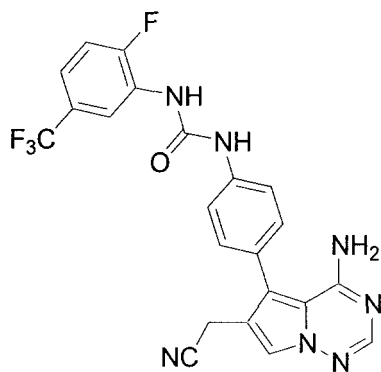
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F etapa 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 25 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 a 7,58 (m, 5 H), 7,28 a 7,48 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 4,94 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 515,2; LCMS TR = 2,48 min.

Ejemplo 240

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

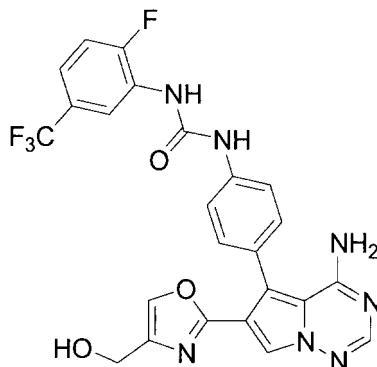


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 226 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,01 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 3, 8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 a 7,54 (m, 1H), 7,38 a 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 5,35 (dd, J = 2, 6 Hz), 3,82 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 470,1; LCMS TR = 2,80 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 241

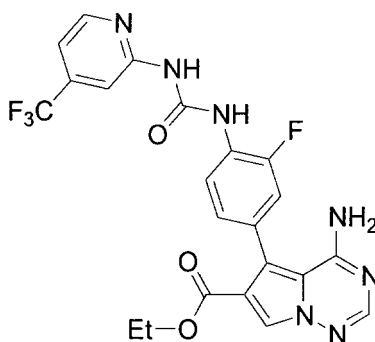
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F etapa 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-(4-amino-5-{4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino}fenil}pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 232) con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,97 a 8,96 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 8,63 a 8,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 a 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,53 a 7,48 (m, 1H), 7,41 a 7,36 (m, 3H), 5,16 a 5,13 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,32 a 4,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 528,1; LCMS TR = 2,68 min.

Ejemplo 242

Preparación de 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-(trifluorometil)-piridin-2-il]amino}carbonil)amino}fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo

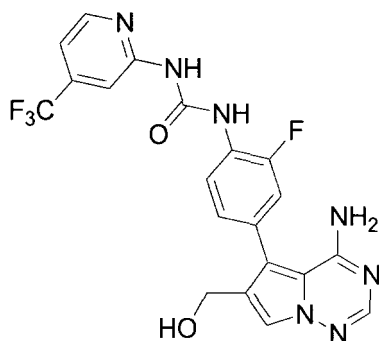


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AJ con el intermediario X y sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamatato con fenilo (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamatato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 10,11 a 10,04 (br s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,28 a 8,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39 a 7,33 (m, 2H), 7,18 a 7,16 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,12 a 4,06 (q, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,14 a 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 504,1; LCMS TR = 3,12 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 243

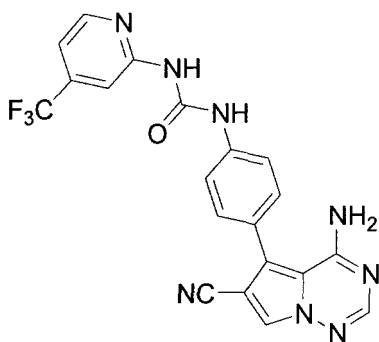
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F etapa 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo (Ejemplo 242) con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 10,07 a 10,02 (br s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,29 a 8,24 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 a 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,21 a 7,19 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,02 a 5,00 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,39 a 4,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 462,0; LCMS TR = 2,44 min.

Ejemplo 244

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

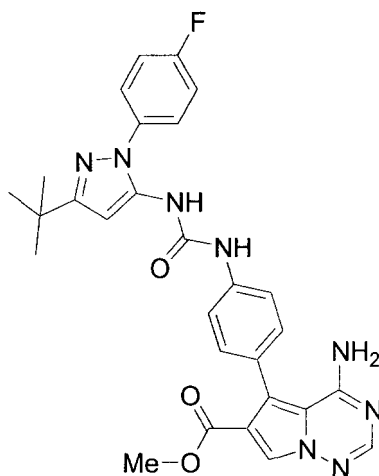


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario P con el intermediario X y sustituyendo [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 5 Hz, 1H); EM [M+H]⁺ = 439,1; LCMS TR = 3,01 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 245

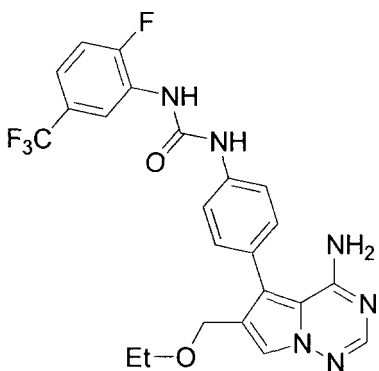
Preparación de 4-amino-5-{4-[(3-ter-butil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de metilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 25 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-6-carboxilato de metilo con el intermediario B. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,25 a 7,60 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 7,32 a 7,40 (m, 4H), 7,17 a 7,25 (m, 1H), 7,14 (bs, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,61 (s, 1H); EM [M+Na]⁺ = 565,2; LCMS TR = 3,13 min.

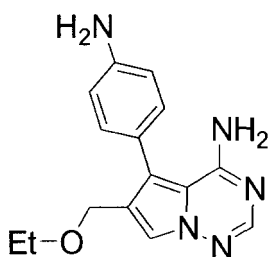
Ejemplo 246

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(etoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



Etapas 1

Preparación de 6-(etoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-4-amina

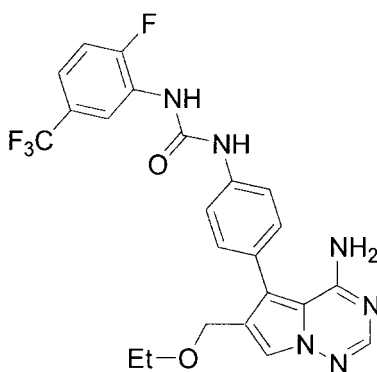


ES 2 342 722 T3

El método utilizado en la preparación del intermediario U se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo etanol con metanol. EM $[M+H]^+ = 284,1$; LCMS TR = 0,35 min.

Etapa 2

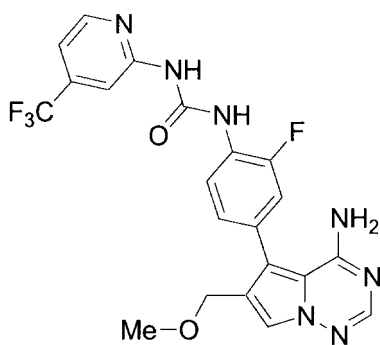
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(etoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-(etoximetil)-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina en lugar del Intermediario B. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DCM-}d_2$) δ 12,19 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,4-7,3 (bs, 1H), 7,29-7,14 (m, 5H), 6,8 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,80 (m, 3H); EM $[M+H]^+ = 489,2$; LCMS TR = 3,92 min.

Ejemplo 247

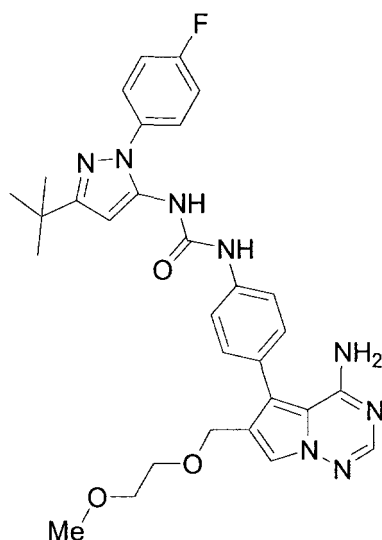
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 271 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea (Ejemplo 243) con *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea (Ejemplo 262). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10,14 (s, 1H), 10,09 a 10,04 (br s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,30 a 8,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 a 7,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,35 a 7,32 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,21 a 7,18 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,22 (s, 3H); EM $[M+H]^+ = 476,1$; LCMS TR = 2,77 min.

Ejemplo 248

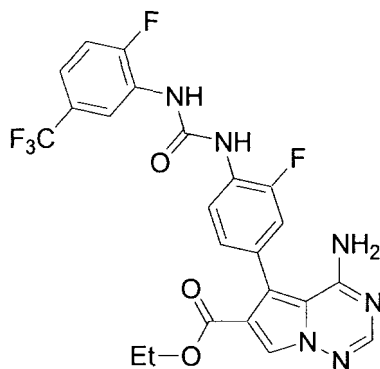
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(2-metoxietoxi)metil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario Z con el intermediario X y sustituyendo (3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-)-carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 9,4 Hz 2H), 7,31 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,30(s, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 573,1; LCMS TR = 2,71 min.

Ejemplo 249

Preparación de 4-amino-5-{3-fluoro-4-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



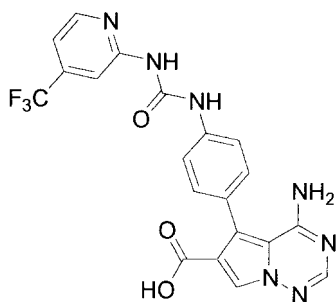
El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AJ con el intermediario X y [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,65 a 8,63 (m, 1H), 8,27

ES 2 342 722 T3

a 8,22 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,11 a 4,06 (m, 2H), 1,14 a 1,10 (m, 3H); EM $[M+H]^+ = 521,3$; LCMS TR = 2,98 min.

5 Ejemplo 250

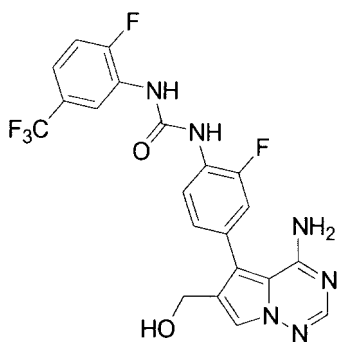
Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)-piridin-2-il)amino]carbonil}amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario G se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 51 con el intermediario E. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,3 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 8,07 a 8,06 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,58 a 7,56 (m, 2H), 7,36 a 7,33 (m, 3H); EM $[M+H]^+ = 458,0$; LCMS TR = 2,28 min.

35 Ejemplo 251

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

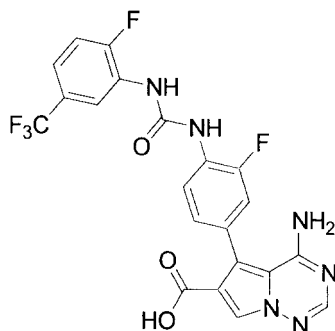


El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario AF se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 249 con el Ejemplo 51. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,26 a 8,63 (m, 1H), 8,28 a 8,24 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 a 7,48 (m, 1H), 7,41 a 7,33 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,01 a 4,98 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); EM $[M+H]^+ = 479,1$; LCMS TR = 2,49 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 252

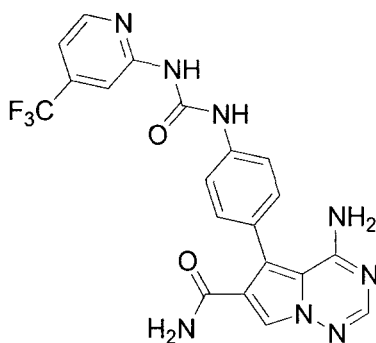
Preparación de ácido 4-amino-5-{3-fluoro-4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario G se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 249 con el intermediario E. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,3 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,65 a 8,63 (m, 1H), 8,25 a 8,20 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433,1$; LCMS TR = 2,58 min.

Ejemplo 253

Preparación de 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil) piridin-2-il)amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-6-carboxamida

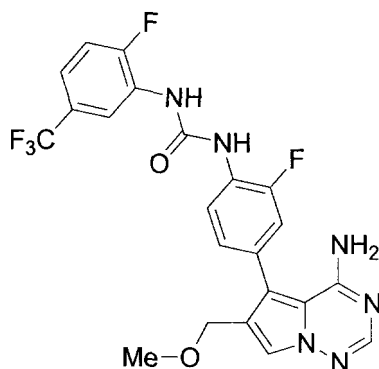


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 104 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo [4-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo con [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 5 Hz, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,0$; LCMS TR = 2,36 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 254

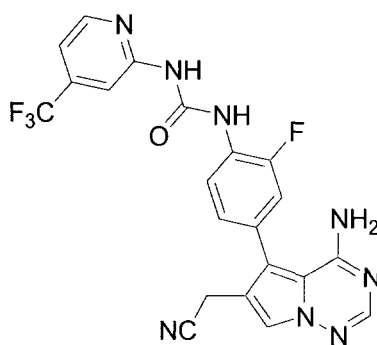
Preparación de N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 271 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 251 con el Ejemplo 262. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 a 8,27 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 a 7,23 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 493,1; LCMS TR = 2,84 min.

Ejemplo 255

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

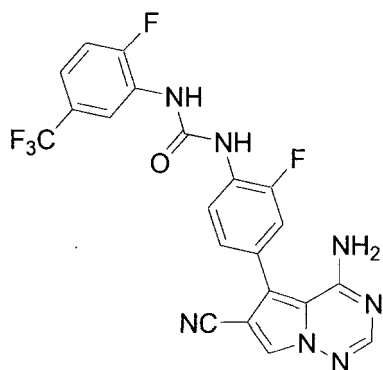


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 271 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea (Ejemplo 243) con N-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-metilpiridin-2-il]urea (Ejemplo 262) y cianuro de sodio con MeOH. ¹H-RMN (Acetona-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,59 a 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,51 a 8,47 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 a 7,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 a 7,35 (m, 2H), 7,30 a 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H); EM [M+H]⁺ = 471,0; LCMS TR = 2,75 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 256

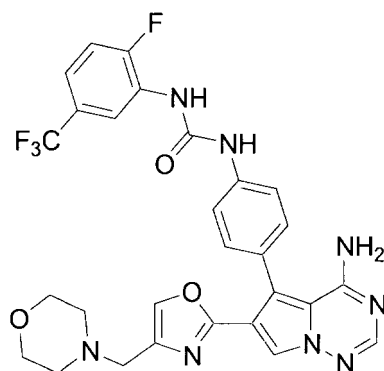
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-cianopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-5-il)-2-fluorofenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario O se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AN con el intermediario H. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,66 a 8,64 (m, 1H), 8,41 a 8,37 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 a 7,31 (m, 4H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474,1$; LCMS TR = 2,92 min.

Ejemplo 257

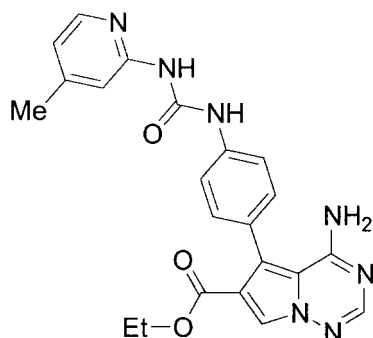
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-oxazol-2-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AM con el intermediario I. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,62 a 8,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 a 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,42 a 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35 a 7,33 (m, 2H), 3,69 a 3,66 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,53 a 2,50 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597,1$; LCMS TR = 2,44 min.

Ejemplo 258

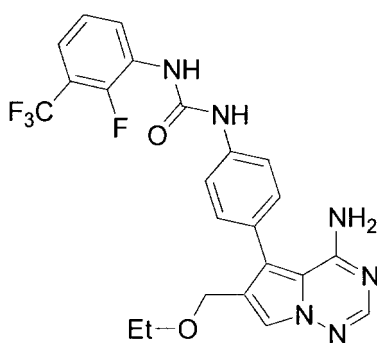
Preparación de 4-amino-5-[4-([(4-metilpiridin-2-il)amino]-carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario B con el intermediario X y sustituyendo (4-metilpiridin-2-il)imidodicarbonato de difenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamatato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,15 a 8,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 a 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,34 a 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,87 a 6,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,11 a 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H) 1,13 a 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 432,1; LCMS TR = 2,30 min.

Ejemplo 259

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(etoximetil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

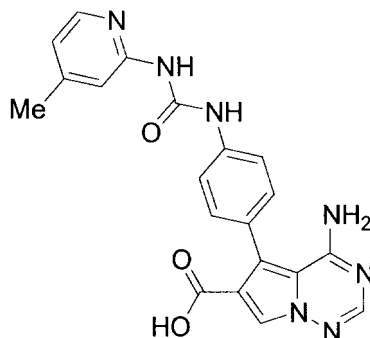


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 6-(etoximetil)-5-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina con el intermediario B y sustituyendo 2-fluoro-1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno con 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 4H), 4,28(s, 2H), 3,37 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 489,1; LCMS TR = 2,87.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 260

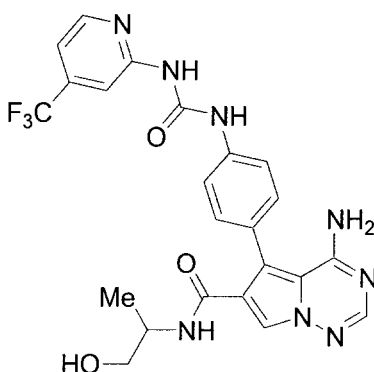
Preparación de ácido 4-amino-5-[4-((4-metilpiridin-2-il)-amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario G se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-[4-((4-metilpiridin-2-il)amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo (Ejemplo 258) con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,28 (s, 1H) 10,82 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 a 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 a 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,86 a 6,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 404,2; LCMS TR = 0,38 min.

Ejemplo 261

Preparación de 4-amino-N-(2-hidroxipropil)-5-[4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)carbonil]amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

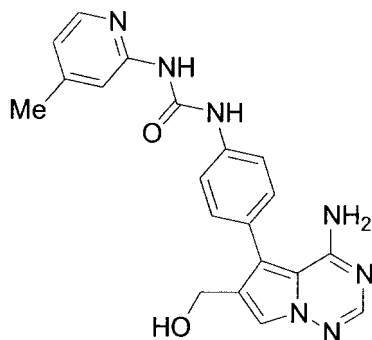


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 1-aminopropan-2-ol con 2-amino-2-metilpropan-1-ol y el Ejemplo 250 con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 a 7,31 (m, 4H), 4,65 a 4,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,85 a 3,79 (m, 1H), 3,23 a 3,16 (m, 2H), 1,01 a 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 515,0; LCMS TR = 2,41 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 262

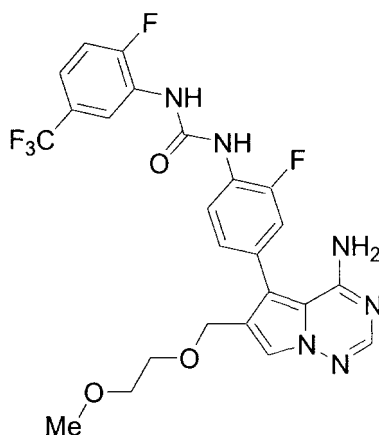
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo [2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F etapa 1 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxilato de etilo (Ejemplo 258) con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 a 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,37 a 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,86 a 6,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,97 a 4,95 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,38 a 4,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 390,0; LCMS TR = 1,51 min.

Ejemplo 263

Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[(2-metoxietoxi)metil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-2-fluorofenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea

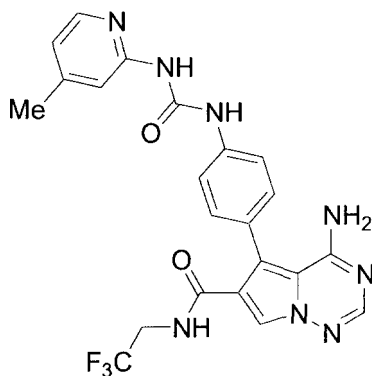


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 271 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 3-metoxipropan-1-ol con metanol y el Ejemplo 251 con el Ejemplo 262. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,31 a 8,26 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 a 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,54 a 3,52 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 537,1; LCMS TR = 2,82 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 264

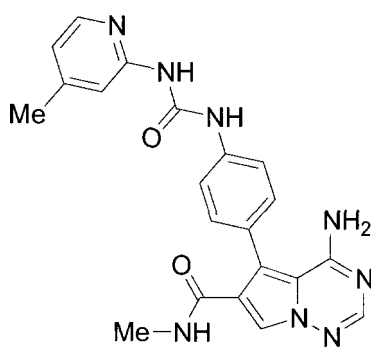
Preparación de 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]-carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2,2,2-trifluoroetanamina con 2-amino-2-metilpropan-1-ol y ácido 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]-carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (Ejemplo 260) con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,52 a 8,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 a 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86 a 6,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,97 a 3,93 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 485,1; LCMS TR = 2,06 min.

Ejemplo 265

Preparación de 4-amino-N-metil-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)-amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

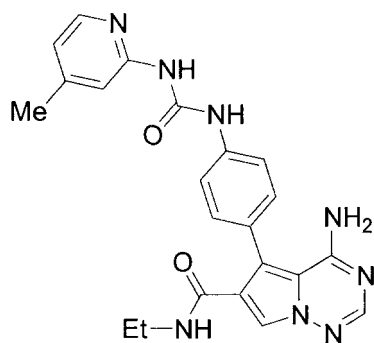


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo metanamina con 2-amino-2-metilpropan-1-ol y ácido 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]carbonil}-amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (Ejemplo 260) con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 a 7,80 (m, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 a 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86 a 6,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,64 a 2,63 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 417,0; LCMS TR = 1,54 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 266

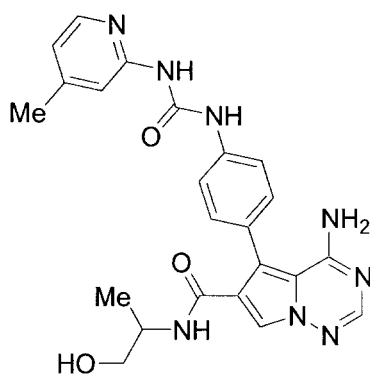
Preparación de 4-amino-N-etilo-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)-amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo etanamina con 2-amino-2-metilopropan-1-ol y ácido 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]carbonil}-amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (Ejemplo 260) con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 a 7,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 a 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86 a 6,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,16 a 3,09 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) 1,03 a 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 431,1; LCMS TR = 1,80 min.

Ejemplo 267

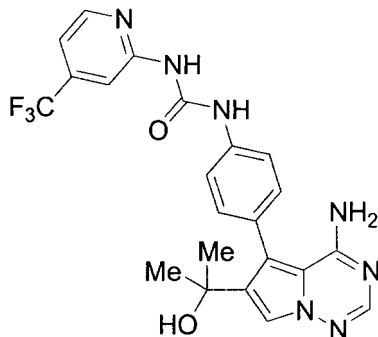
Preparación de 4-amino-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-aminopropan-1-ol con 2-amino-2-metilopropan-1-ol y ácido 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (Ejemplo 260) con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 a 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 a 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,30 a 7,28 (m, 2H), 6,87 a 6,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,65 a 4,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,84 a 3,78 (m, 1H). 3,22 a 3,16 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,01 a 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 461,1; LCMS TR = 1,62 min.

Ejemplo 268

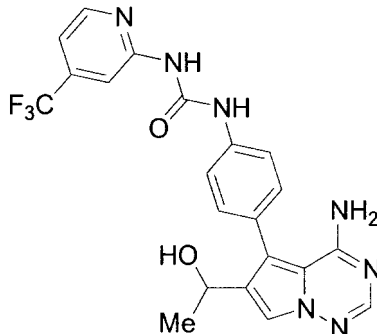
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Una solución del ejemplo 51 (78 mg, 0,155 mmol) en 5 ml de THF se trató con bromuro de metilmagnesio (0,78 ml, 2,3 mmol, 3N en Et₂O) y se calentó a 60°C durante 4 h. La reacción se templó con MeOH y se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con Et₂O para dar 64 mg del producto del título (87% de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,30 a 7,35 (m, 1 H), 7,11 (bs, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 1,24 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 472,1; LCMS TR = 2,48 min.

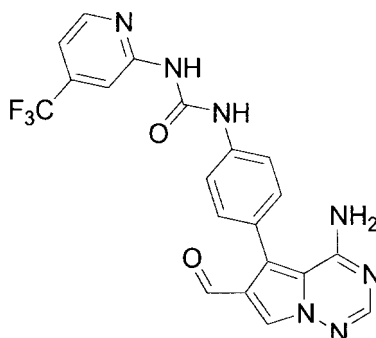
Ejemplo 269

Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Etapa 1

Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonilamino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxílico

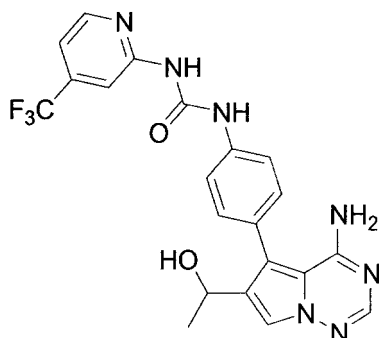


ES 2 342 722 T3

El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 51 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,33 a 5,37 (m, 1H); EM [M+H]⁺ = 422,0; LCMS TR = 2,77 min.

Etapla 2

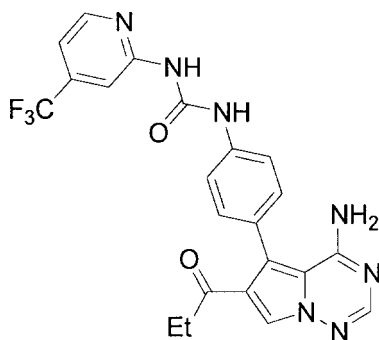
Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)pirrolo[2,1f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Una solución de ácido 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il] amino} carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (60 mg, 0,136 mmol) en 5 ml THF se trató con bromuro de metilmagnesio (0,68 ml, 2,1 mmol, 3 M en Et₂O) gota a gota durante 2 min. La reacción se dejó agitar durante 15 min, luego se templó con MeOH, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl ac. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con Et₂O para dar 50,1 mg del compuesto del título (82% de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4,63 (dq, J = 5, 6 Hz, 1 H), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3 H); EM [M+H]⁺ = 458,0; LCMS TR = 2,41 min.

Ejemplo 270

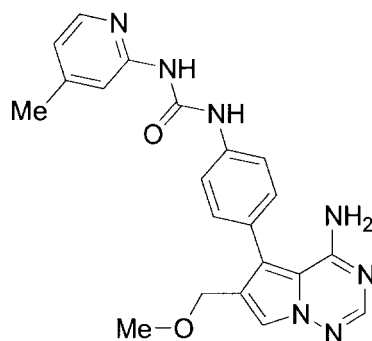
Preparación de N-[4-(4-amino-6-propionilpirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 233 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 274 con el Ejemplo 269. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 a 8,10 (bs, 1H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,30 a 7,39 (m, 3H), 2,71 (d, J = 7 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H); EM [M+Na]⁺ = 492,0; LCMS TR = 2,87 min.

Ejemplo 271

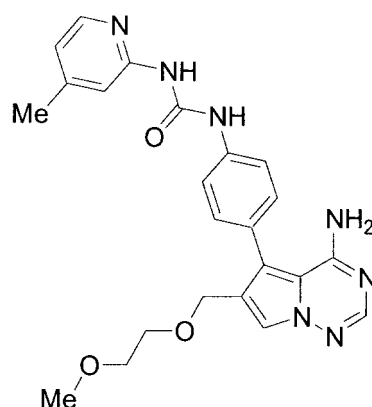
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea



A una solución de DCM (5 ml) se le agregó *N*-(4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea (Ejemplo 262) (40 mg, 0,10 mmol) seguido de cloruro de tionilo 2M en DCM (0,51 ml, 1,03 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se evaporó al vacío. Se agregaron THF (5 ml) y MeOH (5 ml) a la reacción bruta seguido de trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol). La solución se calentó a 50°C durante 3 días y luego se evaporó al vacío y se purificó por MPLC (Isco) 0-5% de MeOH/DCM. Las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron produciendo 25 mg del compuesto del título (0,061 mmol, rendimiento 60%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 a 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 a 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87 a 6,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 404,0; LCMS TR = 1,99 min.

Ejemplo 272

Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-[(2-metoxietoxi)metil]-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea

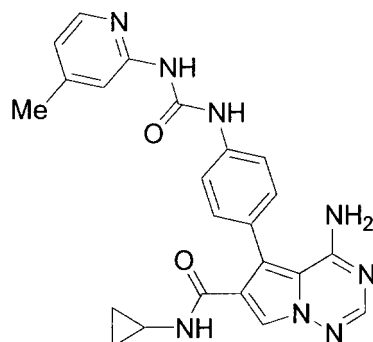


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 271 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-metoxietanol con MeOH. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 a 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 a 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,87 a 6,85 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,49 a 3,46 (m, 2H), 3,43 a 3,40 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 448,0; LCMS TR = 2,00 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 273

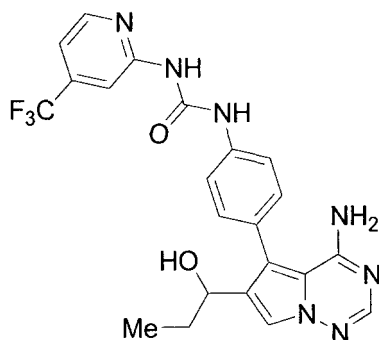
Preparación de 4-amino-N-ciclopropil-5-[4-({[(4-metil-piridin-2-il)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo ciclopropanamina con 2-amino-2-metilpropan-1-ol y ácido 4-amino-5-[4-({[(4-metilpiridin-2-il)amino]carbonil}-amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (Ejemplo 260) con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,15 a 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 a 7,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,59 a 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,31 a 7,29 (m, 3H), 6,86 a 6,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,68 a 2,63 (m, 1H), 2,30 (s, 3H). 0,63 a 0,58 (m, 2H), 0,44 a 0,40 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 465,1; LCMS TR = 1,86 min.

Ejemplo 274

Preparación de N-{4-[4-amino-6-(1-hidroxipropil)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

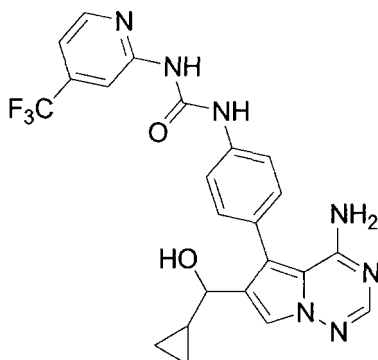


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 269 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo bromuro de etilmagnesio con bromuro de metilmagnesio. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,1 a 8,2 (bs, 1H), 8,05 a 8,10 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,32 a 7,40 (m, 1H); EM [M+H]⁺ = 472,0; LCMS TR = 2,59 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 275

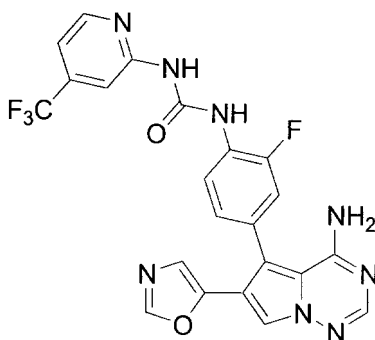
Preparación de *N*-(4-{4-amino-6-[ciclopropil(hidroxi)-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 269 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo bromuro de ciclopropilmagnesio con bromuro de metilmagnesio. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,40 a 4,6 (m, 3H), 5,00 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4,00-4,02 (m, 1H), 0,25 a 0,48 (m, 3H), 0,00 a 0,08 (m, 2H); EM [M+H]⁺ = 484,0; LCMS TR = 2,60 min.

Ejemplo 276

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

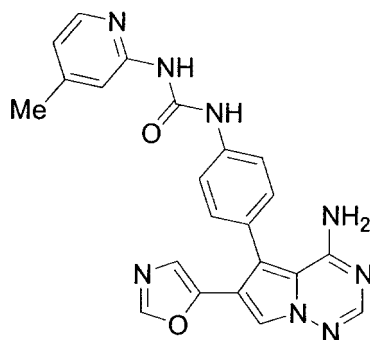


A una solución de THF (10 ml) y MeOH (10 ml) enfriada en una baño de agua/hielo se le agregó metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (0,96 ml, 0,48 mmol) seguido de TosMIC (93 mg, 0,48 mmol). La solución se dejó agitar durante 5 min y luego se agregó el Intermediario AL (73 mg, 0,16 mmol). La solución se calentó a 60°C durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ ac saturado (20 ml) y H₂O (20 ml). La capa acuosa se retro extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía flash 5:4:1 v/v/v de DCM/EtOAc/MeOH, las fracciones purificadas resultantes se combinaron y se evaporaron dando 26 mg del compuesto del título en forma de un sólido color blanco (0,052 mmol, rendimiento 33%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 10,16 a 10,12 (br s, 1H), 8,55 a 8,54 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,35 a 8,31 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39 a 7,36 (m, 2H), 7,23 a 7,21 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 499,0; LCMS TR = 2,85 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 277

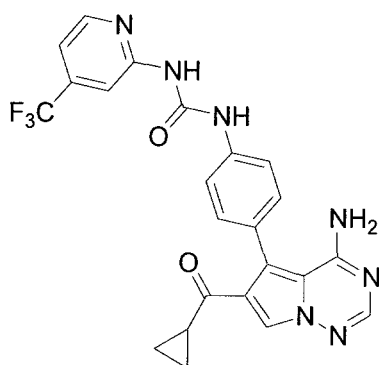
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 276 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Intermediario AK con el intermediario 5. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 a 8,14 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 a 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 a 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87 a 6,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 427,1; LCMS TR = 2,09 min.

Ejemplo 278

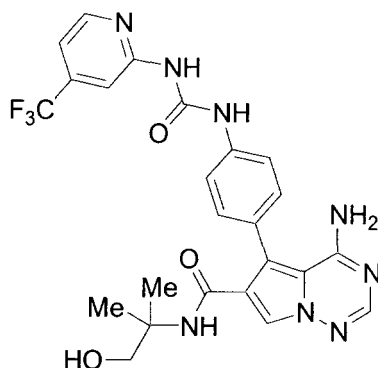
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(ciclopropilcarbonil)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 233 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 275 con el Ejemplo 269. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 a 8,05 (bs, 1H), 7,57 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,30 a 7,40 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 0,76 a 0,9 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 482,0; LCMS TR = 2,96 min.

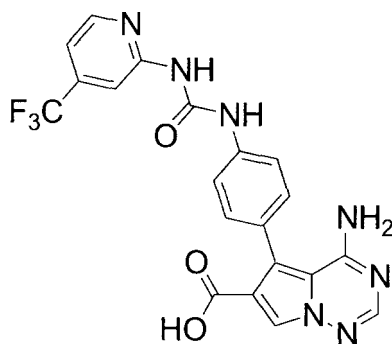
Ejemplo 279

Preparación de 4-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida



Etapa 1

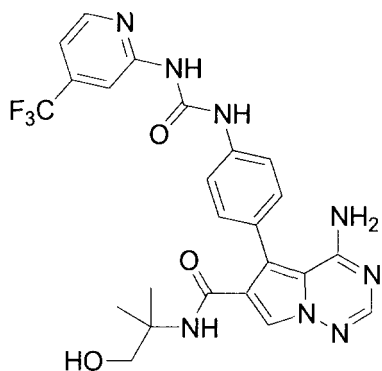
Preparación de ácido 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)-piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario G se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 51 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,28 (bs, 1H), 9,87 (s, 1H) 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,34 a 7,37 (m, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H); EM [M+H]⁺ = 458,1; LCMS TR = 2,53 min.

Etapa 2

Preparación de 4-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]-triazin-6-carboxamida



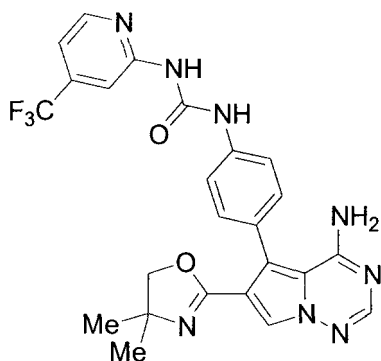
El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el ácido 4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico con el intermediario F.

ES 2 342 722 T3

zin-6-carboxílico con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,53 (s, 1H), 4,75 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 529,0; LCMS TR = 2,59 min.

Ejemplo 280

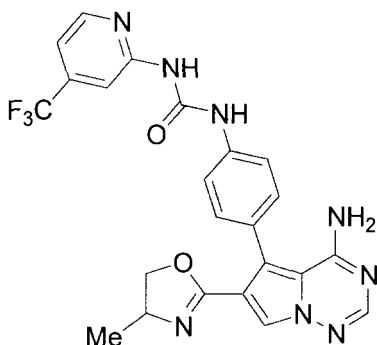
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



Una solución del ejemplo 279 (25 mg, 0,047 mmol) en 2 ml CH₂Cl₂ se trató con cloruro de tionilo (0,95 mmol, 11,2 mg) y se dejó agitar durante 15 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con Et₂O/hexanos para dar 19,4 mg del compuesto anterior en forma de un sólido color amarillo (rendimiento 81%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 7,35 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,67 (bs, 1H), 4,54 (s, 2H), 1,47 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 511,0; LCMS TR = 2,44 min.

Ejemplo 281

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

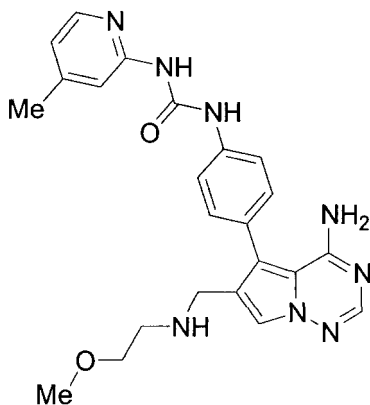


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 230 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 4-amino-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida (Ejemplo 261) con 2-(4-amino-5-{4-[(4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 221). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,54 a 8,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 a 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,37 a 7,36 (m, 1H), 7,35 a 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,28 a 4,24 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,15 a 4,06 (m, 1H), 3,71 a 3,67 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,13 a 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); EM [M+H]⁺ = 497,0; LCMS TR = 2,43 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 282

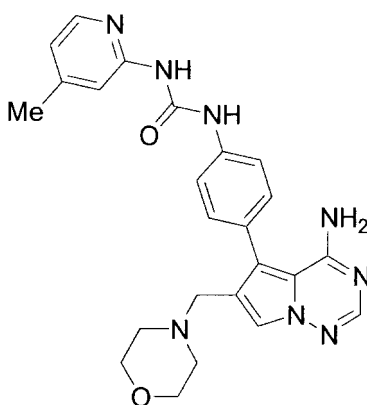
Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-[(2-metoxietil)amino]-metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AK con el intermediario I y 2-metoxietanamina con morfolina. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,15 a 8,14 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 a 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,42 a 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,90 a 6,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,49 a 3,46 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,95 a 2,92 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 446,9; LCMS TR = 1,25 min.

Ejemplo 283

Preparación de *N*-[4-(4-amino-6-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil]-*N'*-(4-metilpiridin-2-il)urea

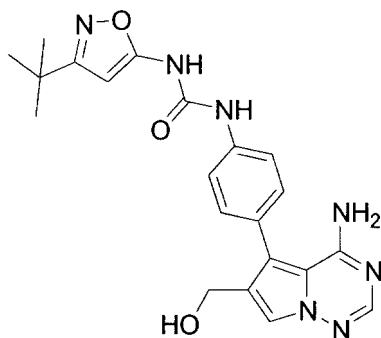


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 66 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AK con el intermediario I. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,90 a 10,87 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 a 8,13 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,64 a 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 a 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,87 a 6,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,55 a 3,50 (m, 4H), 3,34 a 3,33 (br s, 2H), 2,32 a 2,28 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 459,0; LCMS TR = 1,16 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 284

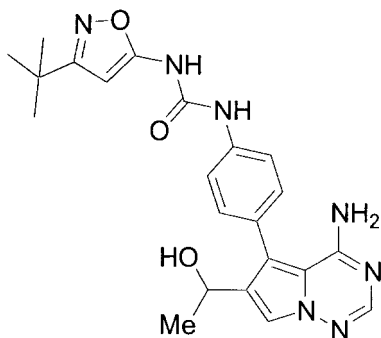
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(3-ter-butilisoxazol-5-il) urea



El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario F se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 52 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,94 (t, J = 5 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 5 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 422,1; LCMS TR = 2,26 min.

Ejemplo 285

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietyl)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(3-ter-butilisoxazol-5-il) urea

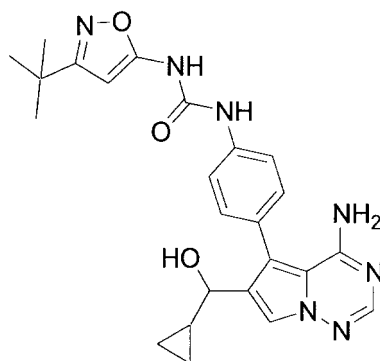


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 269 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 52 con el Ejemplo 51. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 a 7,40 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,95 (m, 1), 4,60 a 4,64 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,23 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 436,1; LCMS TR = 2,41 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 286

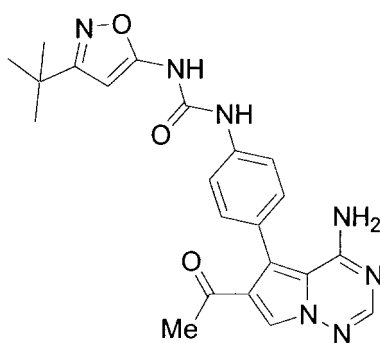
Preparación de N-(4-{4-amino-6-[ciclopropil(hidroxi)-metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-N'-(3-ter-butilisoxazol-5-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 269 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 52 con el Ejemplo 51 y sustituyendo bromuro de ciclopropilmagnesio con bromuro de metilmagnesio. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,30 a 7,40 (m, 2H), 6,05 (s, 1H) 4,98 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3,97 a 4,01 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,25 a 0,48 (m, 3H), 0,00 a 0,08 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,1$; LCMS TR = 2,63 min.

Ejemplo 287

Preparación de N-[4-(6-acetil-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin-5-il)fenil]-N'-(3-ter-butilisoxazol-5-il)urea

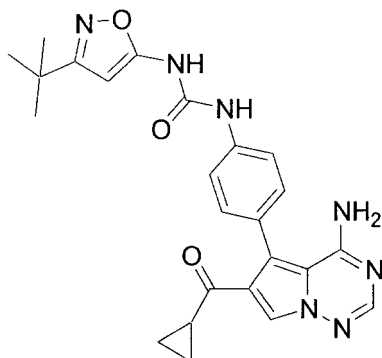


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 233 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 285 con el Ejemplo 269. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), (8,01 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,1$; LCMS TR = 2,63 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 288

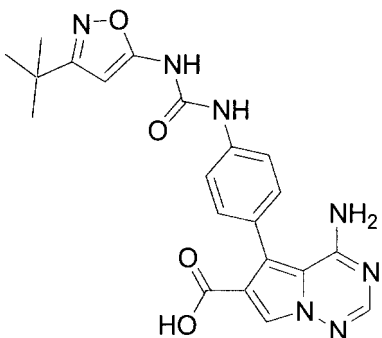
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(ciclopropilcarbonyl)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 233 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 286 con el Ejemplo 269. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), (8,01 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 460,1; LCMS TR = 2,81 min.

Ejemplo 289

Preparación de ácido 4-amino-5-[4-([(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)amino]carbonyl)amino]fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxílico

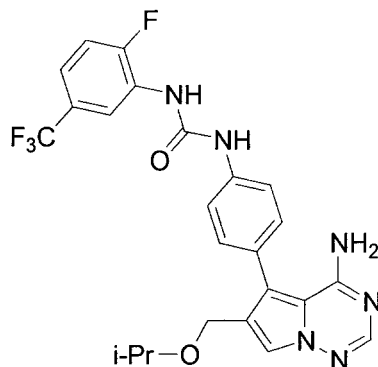


El procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario G se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 52 con el intermediario E. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 1,24 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 436,1; LCMS TR = 2,43 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 290

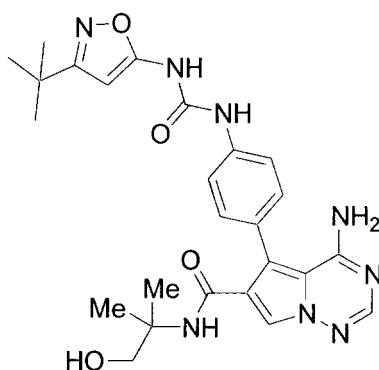
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(isopropoximetil)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 246 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo alcohol isopropílico con etanol. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); EM [M+H]⁺ = 503,1; LCMS TR = 3,70 min.

Ejemplo 291

Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-carboxamida

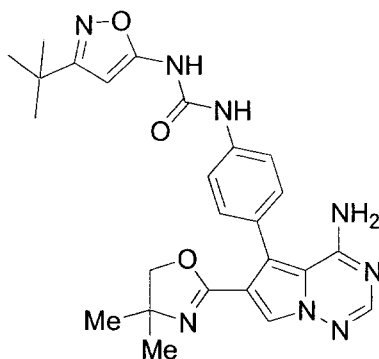


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 143 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 289 con el intermediario J. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,75 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,27 (bs, 2), 1,24 (s, 9H), 1,09 (s, 6H); EM [M+H]⁺ = 507,1; LCMS TR = 2,46 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 292

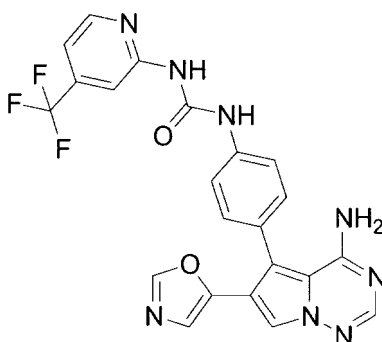
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 280 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 291 con el Ejemplo 279. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (bs, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,1$; LCMS TR = 2,36 min.

Ejemplo 293

Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(4-*ter*-butilpiridin-2-il)urea

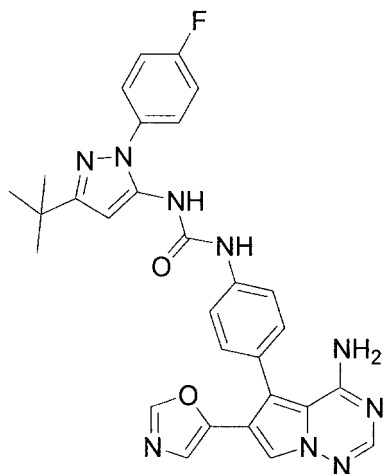


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 a 10,93 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 a 8,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 a 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 a 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,08 a 7,06 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,1$; LCMS TR = 2,44 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 294

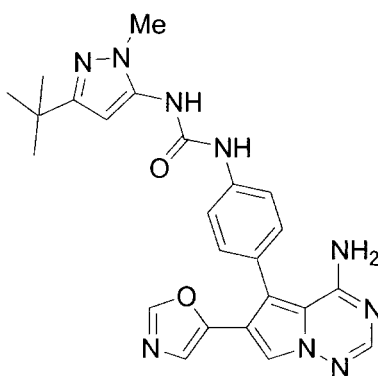
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [3-*ter*-butil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il] carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 a 7,54 (m, 4H), 7,39 a 7,31 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 552,1; LCMS TR = 2,88 min.

Ejemplo 295

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)urea

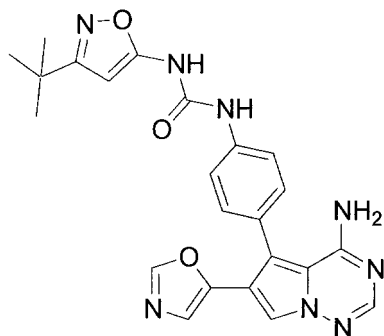


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo (3-*ter*-butil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 a 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 a 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 472,2; LCMS TR = 2,43 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 296

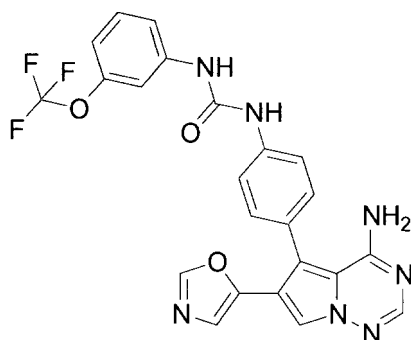
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo (3-*ter*-butilisoxazol-5-il)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 a 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 a 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 1,26 (s, 9H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459,1$; LCMS TR = 2,65 min.

Ejemplo 297

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[3-(trifluorometoxi)fenil]urea

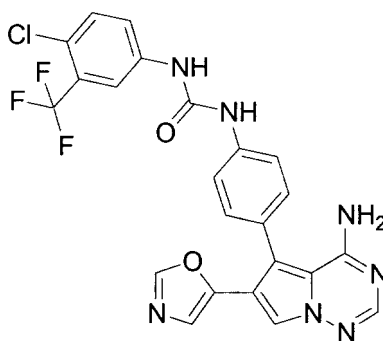


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [3-(trifluorometoxi)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 a 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 a 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 a 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 a 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 a 6,93 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,1$; LCMS TR = 2,89 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 298

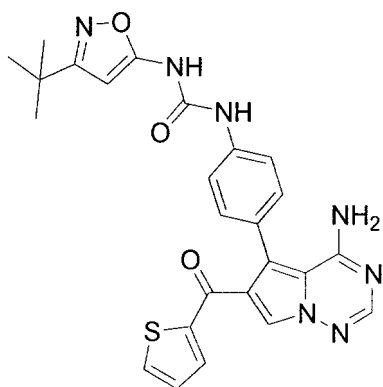
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AB con el intermediario X y sustituyendo [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 a 7,61 (m, 4H), 7,37 a 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 514,1; LCMS TR = 3,02 min.

Ejemplo 299

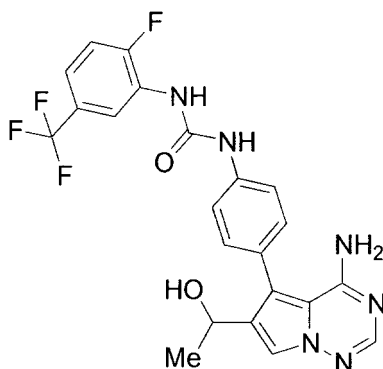
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(2-tienilcarbonil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(3-*ter*-butilisoxazol-5-il)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 287 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo 2-bromuro de tienilmagnesio con bromuro de metilmagnesio. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 1, 4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1, 3 Hz), 7,53 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 3, 4 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H) 1,25 (s, 9H); EM [M+H]⁺ = 502,1; LCMS TR = 2,98 min.

Ejemplo 300

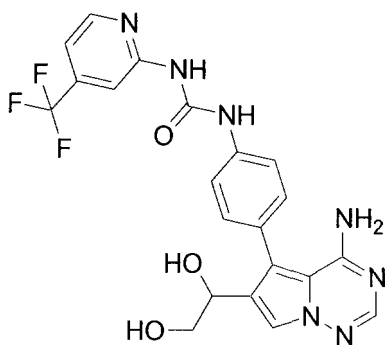
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1-hidroxietil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 269 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Ejemplo 1 con el Ejemplo 51. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 9,01 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 3, 8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 a 7,54 (m, 1H), 7,38 a 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,1$; LCMS TR = 2,59 min.

Ejemplo 301

Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,2-dihidroxietil)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

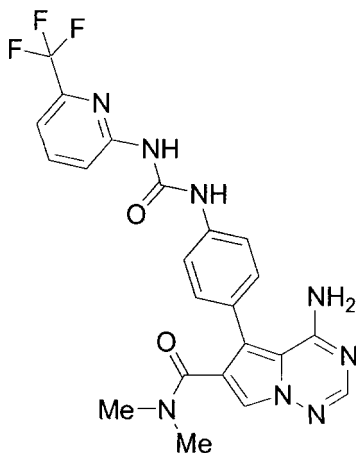


Se disolvió metansulfonamida (65 mg, 0,683 mmol) en una solución 1:1 de ter-butanol:agua (5 ml) y se trató con una mezcla de AD β (1,0 g). La mezcla luego se trató con el Ejemplo 222 (0,3 g, 0,683 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al cabo de la terminación, la solución se trató con sulfito de sodio sólido (1,5 g) y se agitó durante 1 hora. La reacción luego se transfirió a un embudo de separación y el producto bruto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución de NaCl saturada. La solución luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. No fue necesaria la purificación para el compuesto del título aislado como 0,3 g de un sólido color tostado (0,634 mmol, 93% de rendimiento). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 5,03 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474,0$; LCMS TR = 2,13 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 302

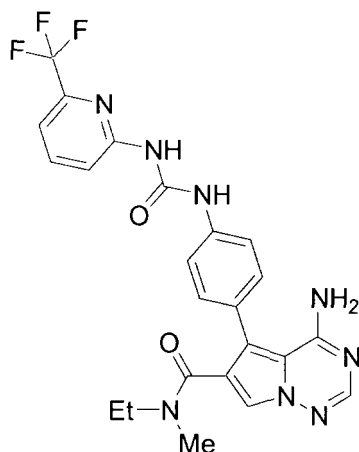
Preparación de 4-amino-N,N-dimetil-5-{4-[[[6-(trifluoro-metil)piridin-2-il]amino}carbonil] amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AH con el intermediario G y dimetilamina con ciclopropilamina. La reacción se agitó durante 16 h y se purificó por HPLC (20-85% de acetonitrilo en agua). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05 a 7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,57 a 7,52 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,32 a 7,27 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485,0$; LCMS TR = 2,43 min.

Ejemplo 303

Preparación de 4-amino-N-etil-N-metil-5-{4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil]amino]fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]-triazin-6-carboxamida

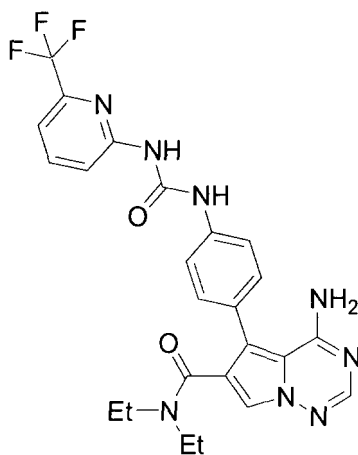


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AH con el intermediario G y N-etil-N-metilamina con ciclopropilamina. La reacción se agitó durante 16 h y se purificó por HPLC (20-85% de acetonitrilo en agua). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05 a 7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 a 7,46 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,31 y 3,06 (cuartetos diastereoméricos, 2H), 2,79 y 2,58 (singuletes diastereoméricos, 3H), 0,93 y 0,81 (tripletes diastereoméricos, 3H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499,1$; LCMS TR = 2,55 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 304

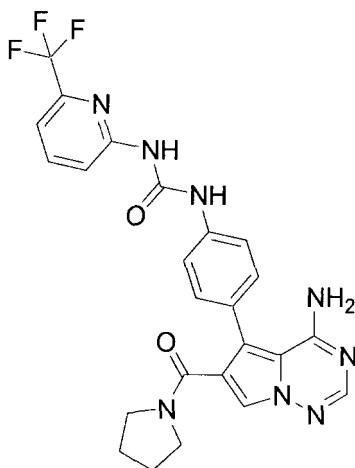
Preparación de 4-amino-*N,N*-dietil-5-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AH con el intermediario G y dietilamina con ciclopropilamina. La reacción se agitó durante 16 h y se purificó por HPLC (20-85% de acetonitrilo en agua). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,05 a 7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 a 7,46 (m, 3H), 7,33 a 7,28 (m, 2H), 3,32 y 3,02 (cuartetos diastereoméricos, 2H), 0,94 y 0,82 (tripletes diastereoméricos, 3H); EM [M+H]⁺ = 513,1; LCMS TR = 2,64 min.

Ejemplo 305

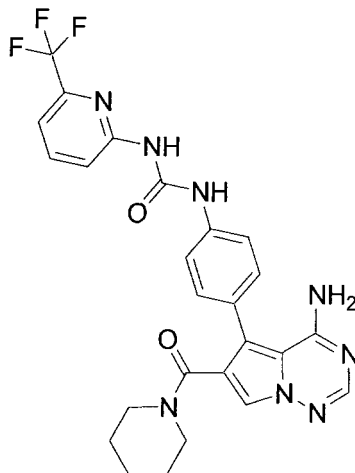
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AH con el intermediario G y pirrolidina con ciclopropilamina. La reacción se agitó durante 16 h y se purificó por HPLC (20-85% de acetonitrilo en agua). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,04 a 7,98 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 a 7,46 (m, 3H), 7,34 a 7,29 (m, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,77 a 1,60 (m, 4H); EM [M+H]⁺ = 511,1; LCMS TR = 2,53 min.

Ejemplo 306

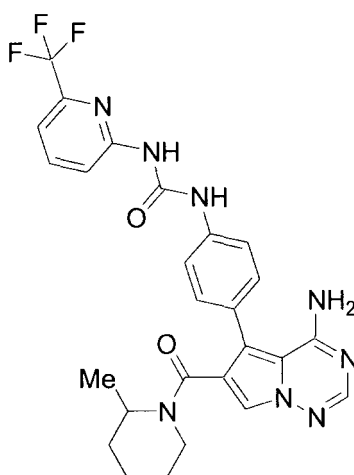
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(piperidin-1-ilcarbonil)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AH con el intermediario G y piperidina con ciclopropilamina. La reacción se agitó durante 16 h y se purificó por HPLC (20-85% de acetonitrilo en agua). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,04 a 7,98 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 a 7,47 (m, 3H), 7,33 a 7,28 (m, 2H), 3,43 (br s, 2 H), 3,04 (br s, 2H), 1,43 a 1,31 (m, 4H), 0,98 (br s, 2H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525,1$; LCMS TR = 2,73 min.

Ejemplo 307

Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-[(2-metilpiperidin-1-il)carbonil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

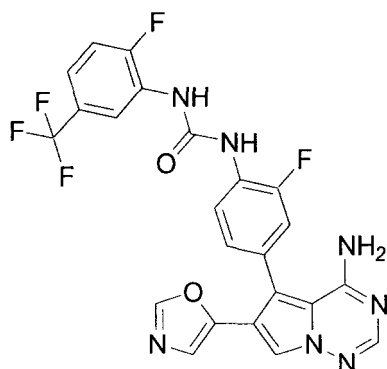


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 69 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AH con el intermediario G y piperidina con ciclopropilamina. La reacción se agitó durante 16 h y se purificó por HPLC (20-85% de acetonitrilo en agua). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05 a 7,97 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 a 7,47 (m, 3H), 7,33 a 7,27 (m, 2H), 2,69 a 2,60 (m, 1H), 2,50 (br s, 2H), 1,50 a 1,31 (m, 4H), 0,99 a 0,90 (m, 5H); EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539,1$; LCMS TR = 2,81 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 308

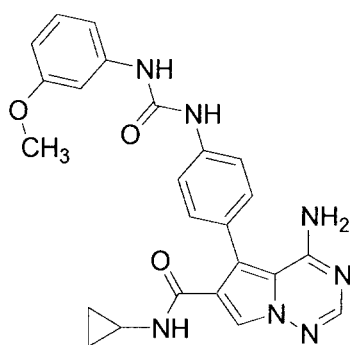
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 276 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el Intermediario AL con el intermediario 7. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,65 a 8,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,35 a 8,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 a 7,48 (m, 1H), 7,42 a 7,39 (m, 1H), 7,37 a 7,34 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,21 a 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 516,1; LCMS TR = 3,01 min.

Ejemplo 309

Preparación de 4-amino-*N*-ciclopropil-5-[4-({[(3-metoxifenil)amino]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida

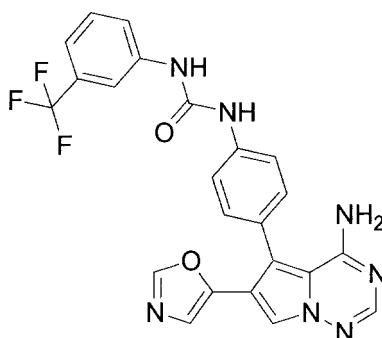


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario W con el intermediario X y (3-metoxifenil)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. La reacción se calentó a reflujo durante toda la noche en THF. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,54 a 7,48 (m, 2H), 7,31 a 7,23 (m, 2H), 7,21 a 7,12 (m, 2H), 6,96 a 6,90 (m, 1H), 6,55 (ddd, *J* = 8,1, 2,7, 0,7 Hz, 1H), 4,66 (br s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,70 a 2,62 (m, 1H), 0,64 a 0,58 (m, 2H), 0,44 a 0,38 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 458,1; LCMS TR = 2,38 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 310

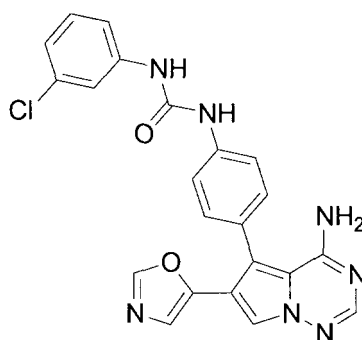
Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(3-(trifluorometil)fenil)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AO con el intermediario C y 3-(trifluorometil)anilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,23 a 9,16 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 a 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 a 7,28 (m, 4H), 7,01 a 6,99 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 480,0; LCMS TR = 2,84 min.

Ejemplo 311

Preparación de *N*-(4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil)-*N'*-(3-clorofenil)urea

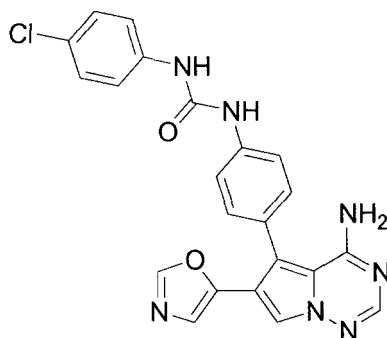


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AO con el intermediario C y 3-cloroanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 a 7,66 (m, 3H), 7,51 a 7,47 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34 a 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,30 a 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 446,1; LCMS TR = 2,72 min.

ES 2 342 722 T3

Ejemplo 312

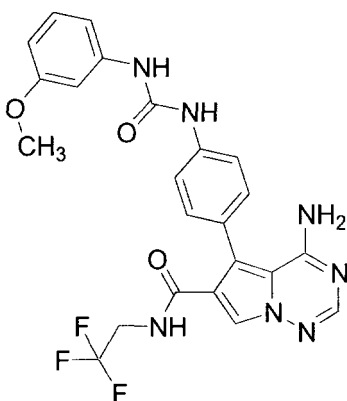
Preparación de *N*-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo-[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-(4-clorofenil)urea



El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 3 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario AO con el intermediario C y 4-cloroanilina con 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 a 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 a 7,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,35 a 7,32 (m, 4H), 6,55 (s, 1H); EM [M+H]⁺ = 446,1; LCMS TR = 2,65 min.

Ejemplo 313

Preparación de 4-amino-5-[4-({[(3-metoxifenil)amino]carbonil}-amino)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-carboxamida

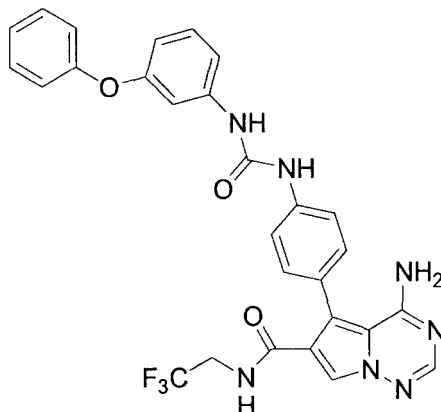


El procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 73 se utilizó para preparar el compuesto del título sustituyendo el intermediario M con el intermediario X y (3-metoxifenil)carbamato de fenilo con (4-*ter*-butilpiridin-2-il)carbamato de fenilo. La reacción se calentó a reflujo durante toda la noche en THF. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 a 7,47 (m, 2H), 7,30 a 7,23 (m, 2H), 7,21 a 7,12 (m, 2H), 6,96 a 6,90 (m 1H), 6,54 (ddd, *J* = 8,2, 2,6, 0,8 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,02 a 3,90 (m, 2H), 3,73 (s, 3H); EM [M+H]⁺ = 500,2; LCMS TR = 2,61 min.

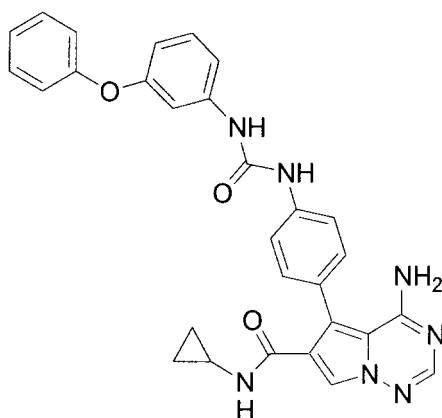
ES 2 342 722 T3

Los siguientes ejemplos se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos de síntesis delineados anteriormente:

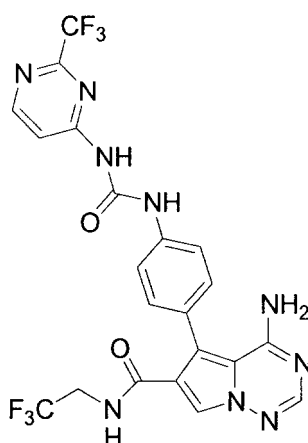
4-amino-5-[4-({[(3-fenoxifenil)amino]carbonil}amino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-ciclopropil-5-[4-({[(3-fenoxifenil)amino]carbonil}amino)fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

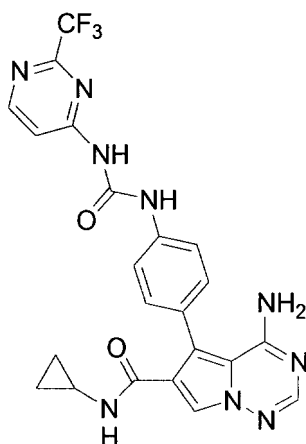


4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-[4-({[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-amino}carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

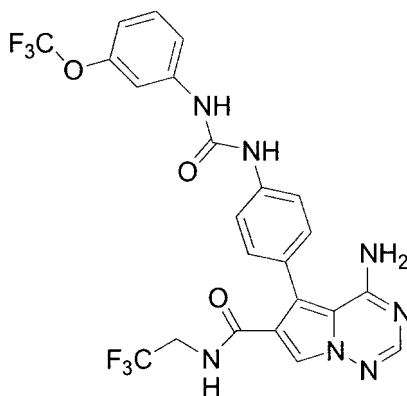


ES 2 342 722 T3

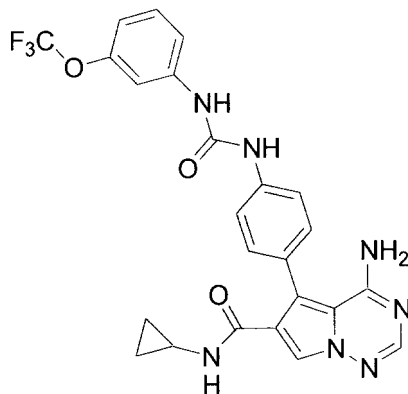
4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino]-carbonil)amino}fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[(3-(trifluorometoxi)fenil)-amino]carbonil)amino}fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(3-(trifluorometoxi)-fenil)amino]carbonil)amino}fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



ES 2 342 722 T3

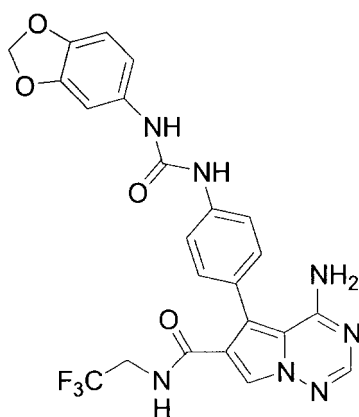
4-amino-5-(4-[[[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)carbonil]amino]fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

5

10

15

20



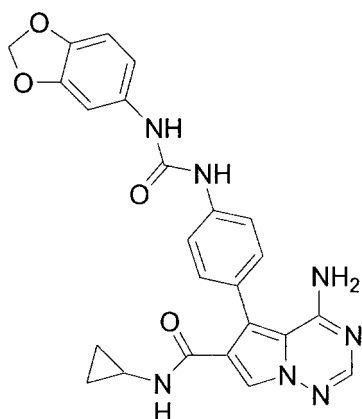
4-amino-5-(4-[[[(1,3-benzodioxol-5-ilamino)carbonil]amino]fenil]-N-ciclopropilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

25

30

35

40



45

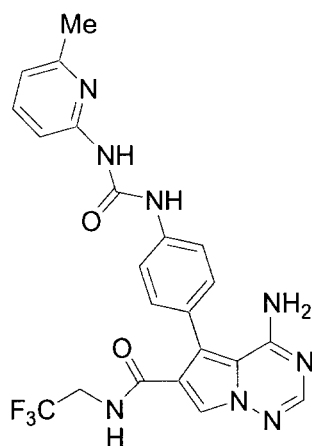
4-amino-5-[4-([[(6-metilpiridin-2-il)amino]carbonil]amino)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

50

55

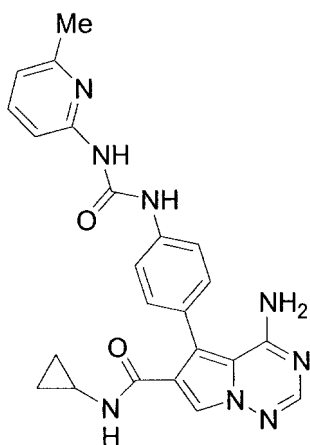
60

65

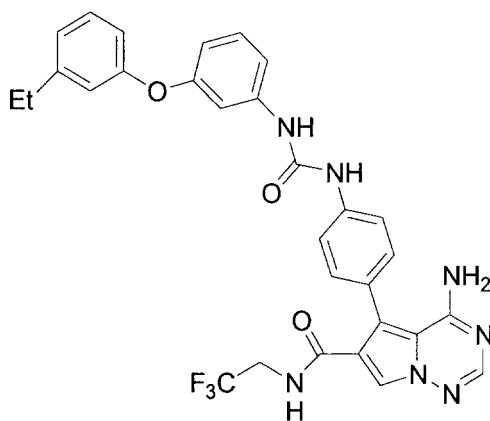


ES 2 342 722 T3

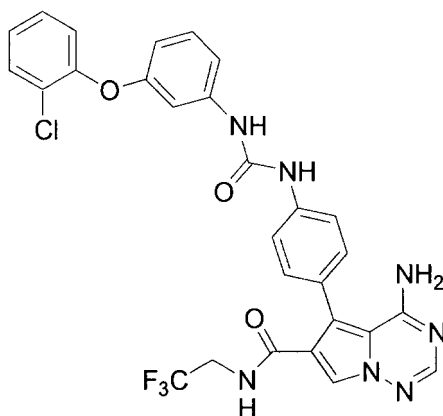
4-amino-N-ciclopropil-5-[4-({[(6-metilpiridin-2-il)amino]carbonil)amino]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-5-[4-({[(3-(3-etilfenossi)fenil)amino]carbonil)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

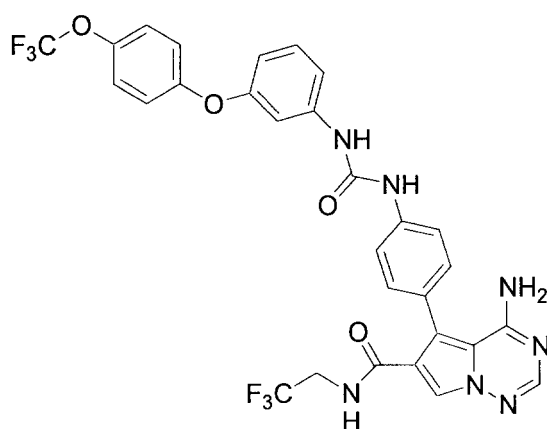


4-amino-5-[4-({[(3-(2-clorofenossi)fenil)amino]carbonil)amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

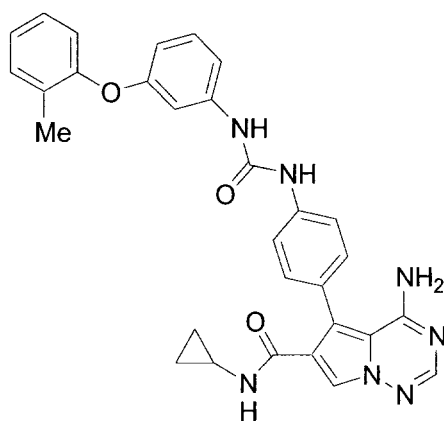


ES 2 342 722 T3

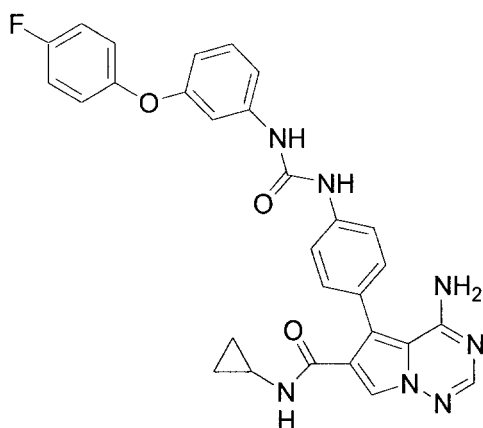
4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-[(3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil)-amino]carbonil)amino]fenil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(3-(2-metilfenoxi)fenil)amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

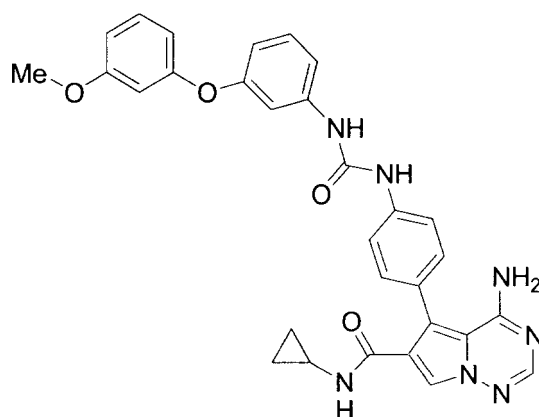


4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

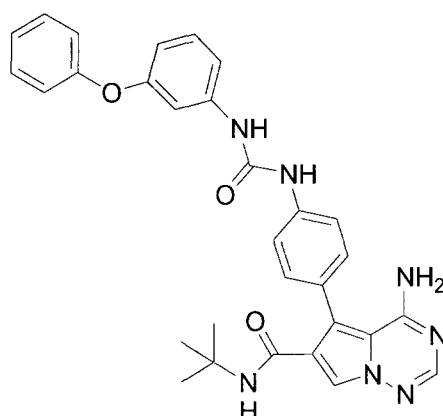


ES 2 342 722 T3

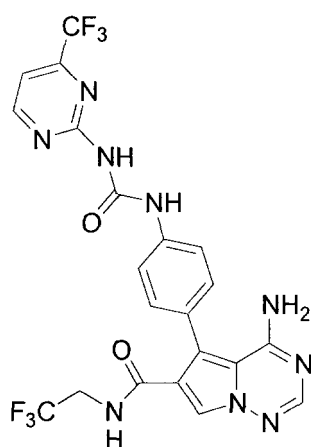
4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(3-(3-metoxifenoxi)-fenil)amino]carbonil)amino}fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4] triazin-6-carboxamida



4-amino-N-(ter-butil)-5-{4-[(3-fenoxifenil)amino]-carbonil}amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{4-[(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-amino]carbonil)amino}fenil}pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



ES 2 342 722 T3

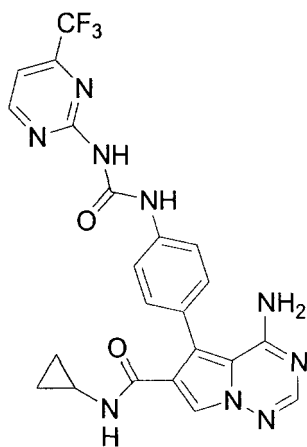
4-amino-N-ciclopropil-5-{4-[(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino]-carbonil-amino}fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

5

10

15

20



4-amino-5-{3-fluoro-4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil)-amino}fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

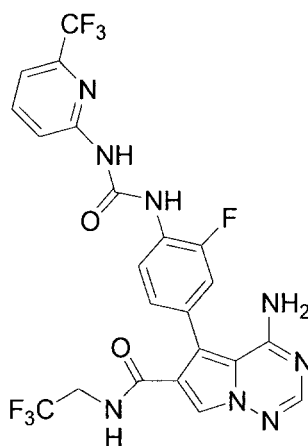
25

30

35

40

45



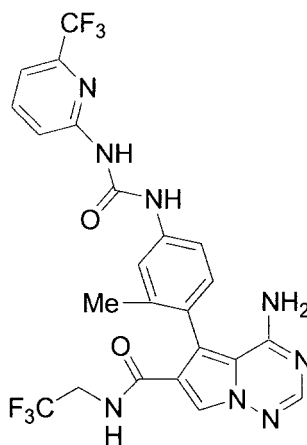
4-amino-5-{2-metil-4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil)-amino}-fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

50

55

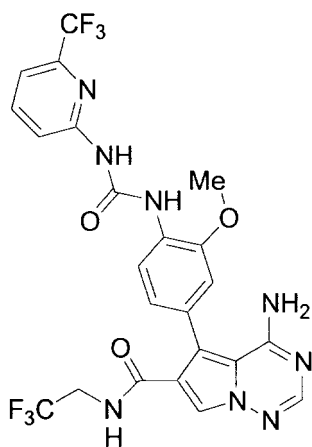
60

65

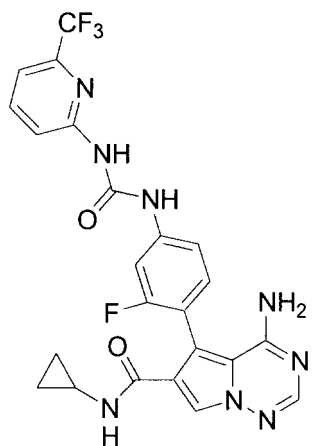


ES 2 342 722 T3

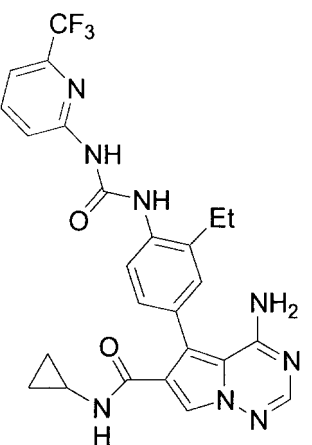
4-amino-5-{3-metoxi-4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}carbonil)amino]-fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-ciclopropil-5-{2-fluoro-4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-ciclopropil-5-{3-etil-4-[[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



ES 2 342 722 T3

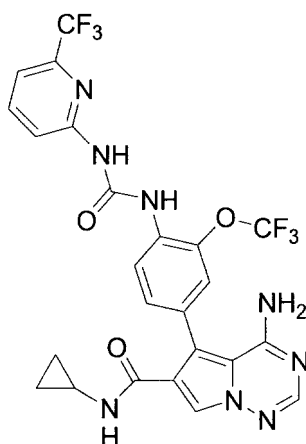
4-amino-N-ciclopropil-5-{3-(trifluorometoxi)-4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

5

10

15

20



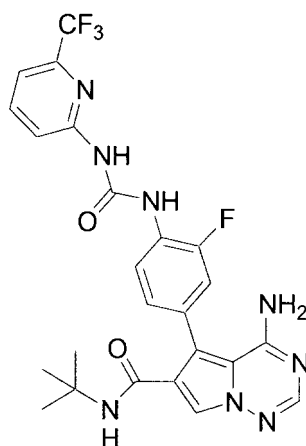
4-amino-N-(ter-butil)-5-{3-fluoro-4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]-carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

25

30

35

40



45

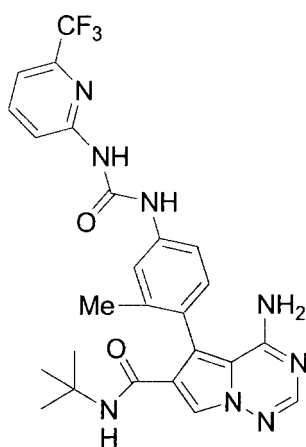
4-amino-N-(ter-butil)-5-{2-metil-4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]-carbonil)amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

50

55

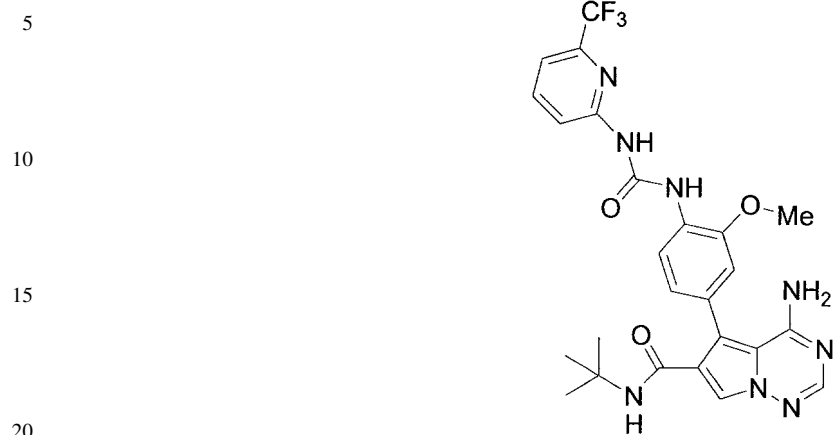
60

65

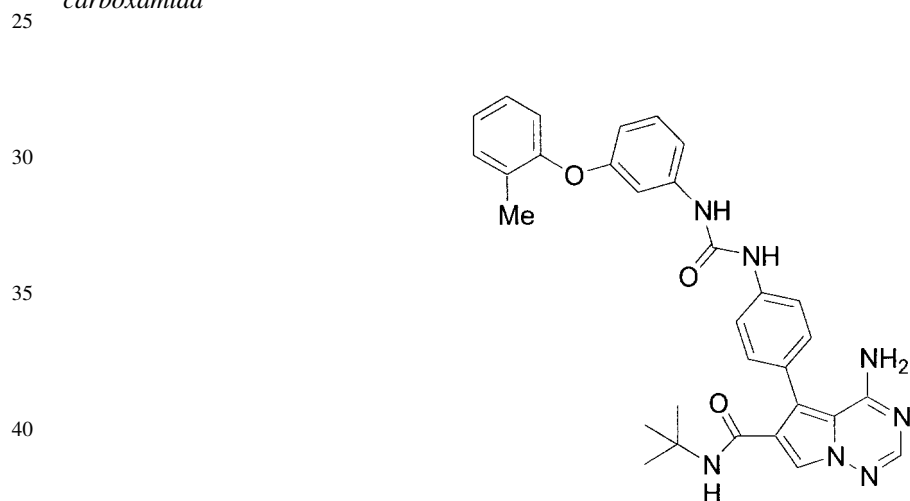


ES 2 342 722 T3

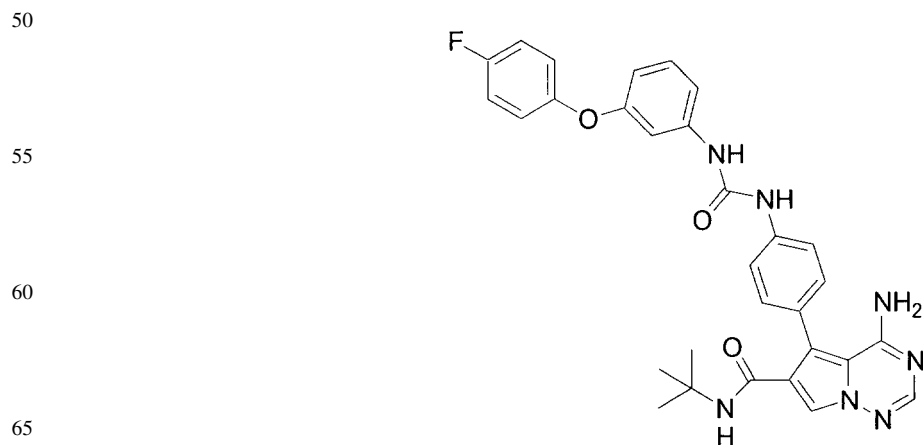
4-amino-N-(ter-butil)-5-{3-metoxi-4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]-carbonil}amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



4-amino-N-(ter-butil)-5-{4-[(3-(2-metilfenoksi)fenil)amino]carbonil}-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

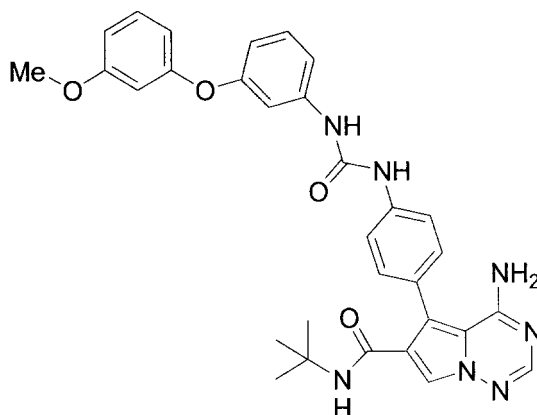


4-amino-N-(ter-butil)-5-{4-[(3-(4-fluorofenoksi)fenil)amino]carbonil}-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

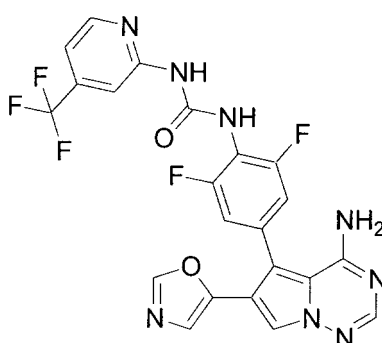


ES 2 342 722 T3

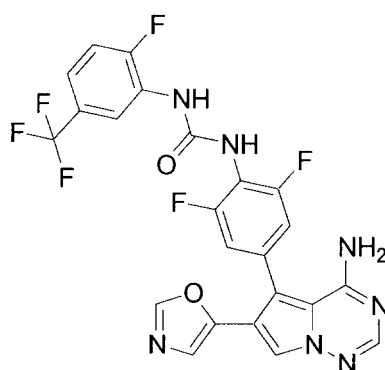
4-amino-N-(ter-butil)-5-{4-[(3-(3-metoxifenoxi)fenil)amino]carbonil)-amino]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida



N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl]-2,6-difluorofenil}-N'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

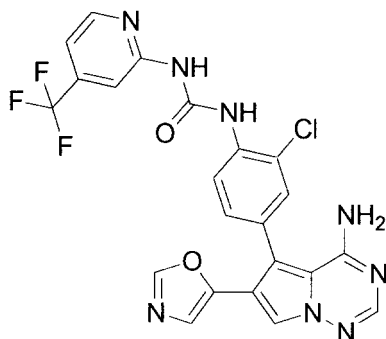


N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-yl)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl]-2,6-difluorofenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

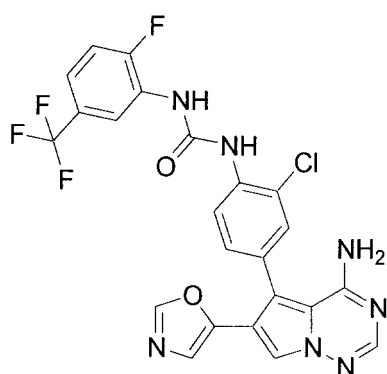


ES 2 342 722 T3

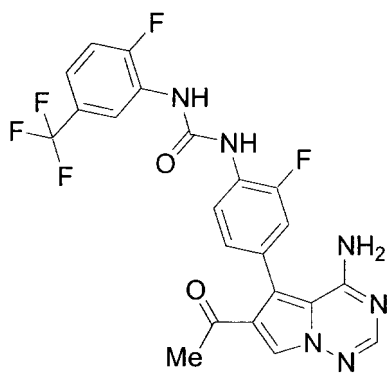
N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-clorofenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-clorofenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

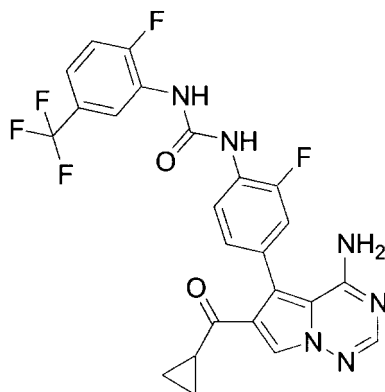


N-[4-(6-acetil-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

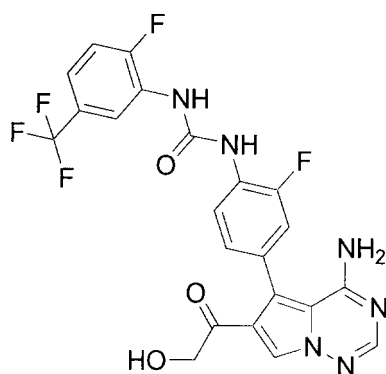


ES 2 342 722 T3

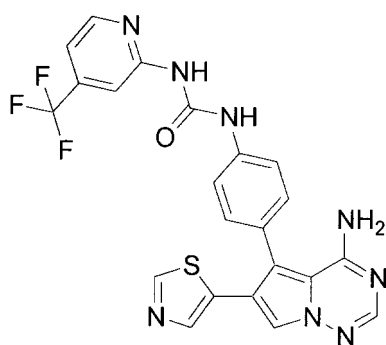
N-{4-[4-amino-6-(ciclopropilcarbonil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



N-[4-(4-amino-6-glicoloilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluorofenil]-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

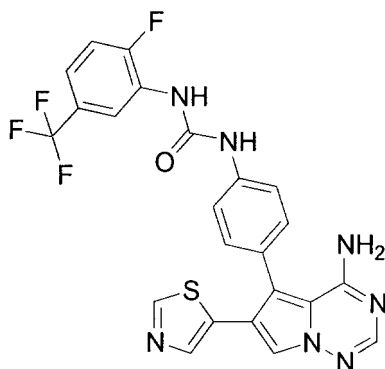


N-{4-[4-amino-6-(1,3-tiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea

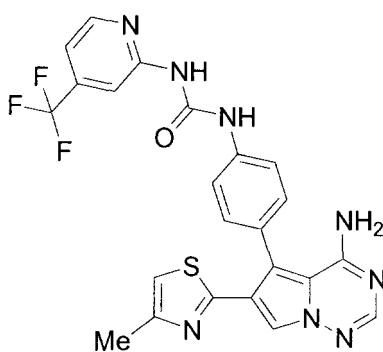


ES 2 342 722 T3

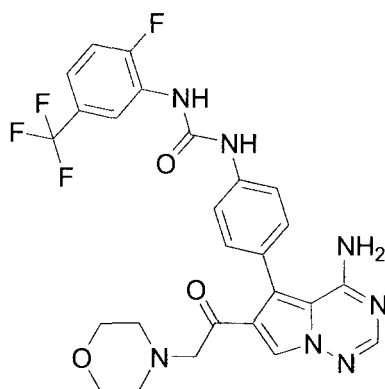
N-{4-[4-amino-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]urea



N-{4-[4-amino-6-(1,3-tiazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

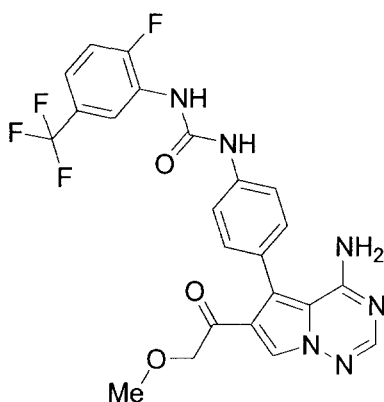


N-{4-[4-amino-6-(morfolin-4-ilacetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

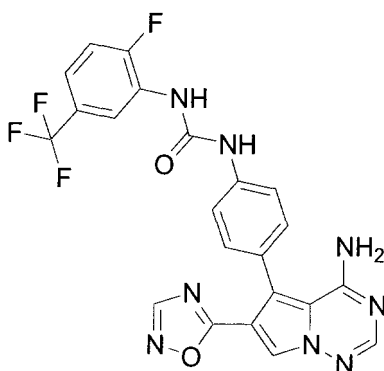


ES 2 342 722 T3

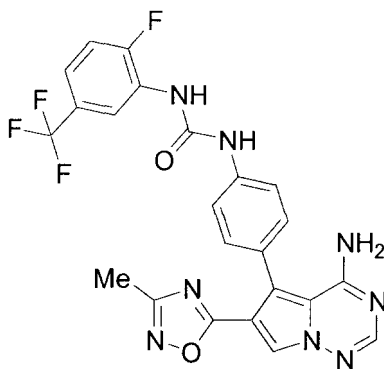
N-{4-[4-amino-6-(metoxiacetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea



N-{4-[4-amino-6-(1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

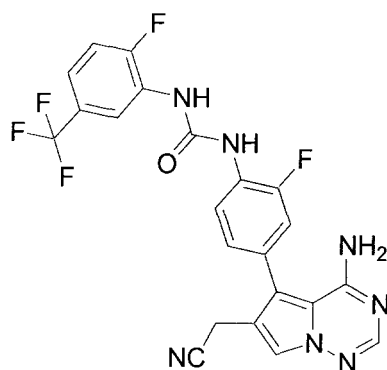


N-{4-[4-amino-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

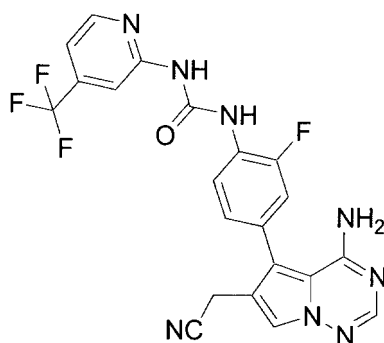


ES 2 342 722 T3

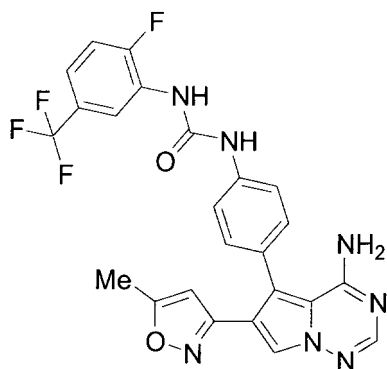
N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] urea



N-{4-[4-amino-6-(cianometil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-*N'*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il] urea



N-{4-[4-amino-6-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] urea



ES 2 342 722 T3

N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]urea

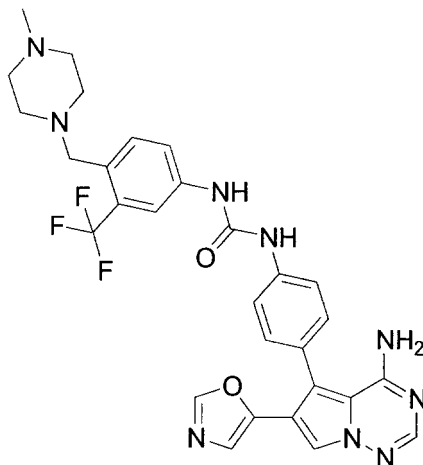
5

10

15

20

25



30

N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-*N'*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]urea

35

40

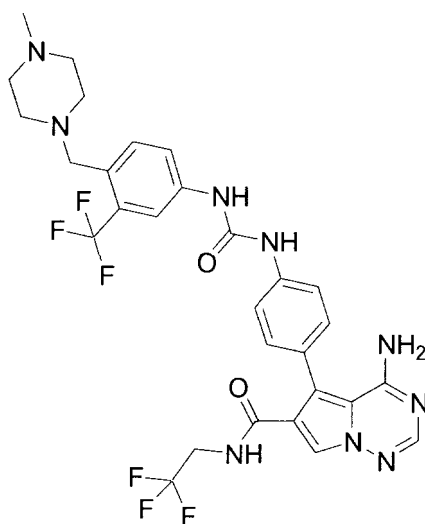
45

50

55

60

65



ES 2 342 722 T3

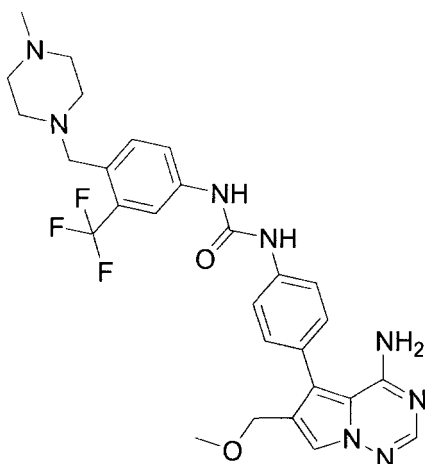
4-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida

5

10

15

20



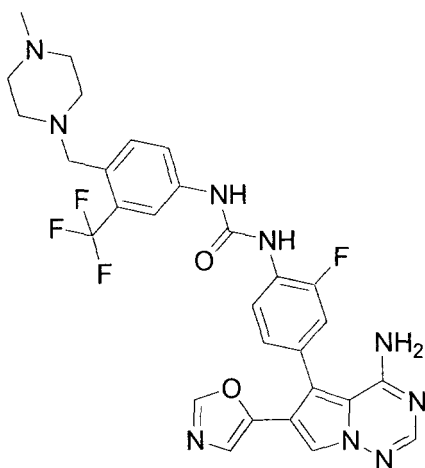
25

N-{4-[4-amino-6-(metoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-N'-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]urea

30

35

40



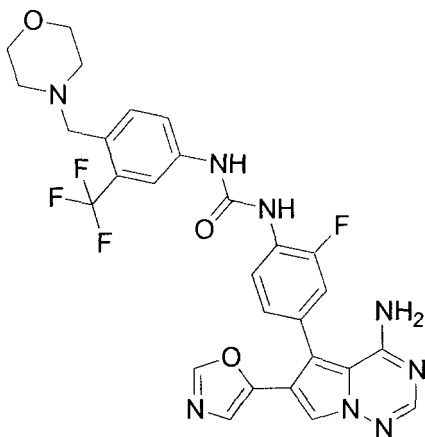
45

N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]urea

50

55

60



65

N-{4-[4-amino-6-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluorofenil}-N'-[4-(morfolin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil]urea

B. Evaluación de la actividad fisiológica

El efecto *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención se puede demostrar en los siguientes ensayos:

5 *Ensayo de p-ERK estimulado por el factor de crecimiento en HUVECs*

Células HUVECs endoteliales de crecimiento exponencial (células endoteliales de la vena umbilical humana), cat# CC-2517, Cambrex, Walkersville, MD) se sembraron en veinticinco mil células/pocillo en placas de 96 pocillos en medio de EBM-2MV con factores de crecimiento (cat# CC-3202, Cambrex) y se desarrollaron a 37°C en 5% de CO₂. Al cabo de 16 horas de plantación, las células se cambiaron a un medio libre de suero (RPMI 1640 conteniendo 0,1% de BSA (albúmina de suero bovino) y se agregaron compuestos a diferentes concentraciones durante 2 horas, después de lo cual las células se estimularon durante 10 min con 50 ng/ml de, ya sea VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, Protein Sciences, Meriden, CT) o bFGF factor de crecimiento fibroblástico básico cat# PHG0026, Biosource International, Camarillo, CA). El resto del ensayo se llevó a cabo según indicaciones del fabricante para el ensayo ERK1/2 Bioplex (cat#171-304004, Bio-Rad, Hercules, CA). Después de eliminar el medio de cultivo por aspiración, las células se enjuagaron rápidamente con 100 µl de tampón A de lavado celular para detener la reacción del tratamiento. Ochenta microlitros de tampón de lisis celular luego se agregaron inmediatamente a cada pocillo de la placa de 96 pocillos la cual se colocó sobre hielo. Las células en cada recipiente se lisaron pipeteando arriba y abajo cinco veces con una pipeta multicanal. Luego la placa se agitó sobre un agitador de placa de microtítulo a 300 rpm durante 20 min a 4°C. El desperdicio celular se transformó en microgránulos por centrifugación a 4.500 g durante 15 min a 4°C y se recolectó el sobrenadante. Cuarenta y cinco microlitros del sobrenadante se diluyeron con un volumen igual de tampón B de ensayo de fosfoproteína Bio-Plex. Las perlas acopladas y recubiertas de color se agregaron a una placa de filtro de 96 pocillos, y se agregaron los lisados preparados. Las perlas y la mezcla de lisado se incubaron a temperatura ambiente durante 15-18 horas. Al día siguiente, la placa se filtró al vacío y luego se lavó 3x. Se agregaron veinticinco microlitros de solución de anticuerpo de detección a cada pocillo y la placa luego se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La placa luego se filtró al vacío y se lavó según se describió previamente. Se agregaron cincuenta microlitros de solución de estreptavidin-PE a cada pocillo, la placa se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se filtró al vacío y se lavó según se describió anteriormente. Se agregaron ciento veinticinco microlitros de tampón de resuspensión a cada pocillo y los datos se adquirieron sobre el instrumento Luminex 100 (Bio-Rad). Los compuestos de los ejemplos 1, 8, 9, 12, 23, 27, 30, 32, 49, 59 y 70 mostraron una inhibición superior al 50% @ 100 nM en el ERK-estimulado por VEGF en el ensayo de HUVEC. Los compuestos de los ejemplos 11, 22, 24, 26, 29, 37, 39, 41, 47, 66, 75, 85, 93, 99, 100, 131, 143, 146 y 168 mostraron una inhibición superior al 50% @ 1 µM pero inferior al 50% @ 100 nM en el ERK-estimulado por VEGF en el ensayo de HUVEC. Los compuestos de los ejemplos 14, 18, 62, 96, 98, 104 y 140 mostraron una inhibición superior al 50% @ 10 µM pero inferior a 50% @ 100 nM y 1 µM en el ERK-estimulado por VEGF en el ensayo de HUVEC.

40 *Proliferación de HUVEC estimulada por el factor de crecimiento de BRDU*

Células endoteliales de vena umbilical humana de crecimiento exponencial (HUVEC; Cat# CC-2519A, Cambrex, Walkersville, MD) se sembraron a dos mil células/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con Collagen IV (Cat# 35-4429, Becton Dickinson, Bedford, MA) en medios de ensayo conteniendo RPMI-1640 (Cat# 11875-093, Gibco, Carlsbad, CA), 0,5% de suero con franjas de carbón (Cat# SH30068,03, HyClone, Logan, Utah), y 1% de suplemento N-2 (Cat# 17502-048, Gibco, Carlsbad, CA). Cuatro horas después de la incubación de las placas a 37°C en 5% de CO₂, las células se trataron con diferentes concentraciones de compuesto (se diluyeron en medios de ensayo con una concentración final de DMSO = 0,1%) y luego se estimularon inmediatamente con 80 ng/ml de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, Cat# 100-20, PeproTech, Rocky Hill, NJ) o 1,5 ng/ml de factor de crecimiento fibroblasto básico (bFGF, Cat# 100-18B, PeproTech, Rocky Hill, NJ). Las células tratadas se incubaron durante 3 días a 37°C en 5% de CO₂. Se midió la síntesis de ADN mediante la incorporación de bromodeoxiuridina (BrdU) en ADN recientemente sintetizado utilizando el sistema Amersham Cell Proliferation BioTrack ELISA (Cat# RPN250, Amersham, Piscataway, NJ). La solución de BrdU diluida (20 µl de reserva de BrdU diluida 1:20 veces en medios de ensayo) se agregó a cada pocillo y se procedió a la incubación durante 6 horas a 37°C en 5% de CO₂. Se eliminó el medio y las células se fijaron de acuerdo con las especificaciones del kit de ensayo Amersham durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de eliminar el agente de fijación, se agregó el tampón de bloqueo (suministrado por Amersham kit; 200 µl/pocillo) y las placas se almacenaron a 4°C durante toda la noche. El tampón de bloque se aspiró y se agregó el anticuerpo anti-BrdU marcado con peroxidasa (suministrado por Amersham kit; 100 µl/pocillo) y se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (suministrado por Amersham kit; 300 µl/pocillo/lavado). Inmediatamente a continuación de los lavados, se dispensaron 100 µl del sustrato de TMB en cada pocillo y las placas se incubaron nuevamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó con la adición de 25 µl de H₂SO₄ 1M. Las placas se leyeron inmediatamente a 450 nm utilizando un lector de placa de espectrofotómetro SpectraMAX 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El software utilizado fue el SoftMAX pro v2,4,1.

65 Los compuestos de los ejemplos 70, 101, 218 y 226 muestran un IC₅₀ inferior a 10 nM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR. Los compuestos de los ejemplos 103, 151, 155, 157, 159, 162, 223, 233, 234, 239 y 243 muestran un IC₅₀ superior a 10 nM pero inferior a 100 nM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR. Los compuestos de los ejemplos 30, 99, 102, 152, 240 y 247 muestran un IC₅₀ superior a 100

nM pero inferior a 500 nM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR. Los compuestos de los ejemplos 100 y 163 muestran un IC₅₀ superior a 500 nM pero inferior a 2 µM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR.

Los compuestos de los ejemplos 70, 99, 101, 103, 151 y 223 muestran un IC₅₀ inferior a 100 nM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR. Los compuestos de los ejemplos 30, 102, 152, 155, 157, 159, 162, 218, 226, 233, 234, 239, 243 y 247 muestran un IC₅₀ superior a 100 nM pero inferior a 500 nM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR. El compuesto del ejemplo 240 muestra una IC₅₀ superior a 500 nM pero inferior a 1 µM en el ensayo de proliferación de HUVEC estimulado por VEGFR.

Proliferación de Células Tumorales

Células tumorales humanas (por ejemplo, células HCT116 o MDA-MB-231), se sembraron en una placa Costar de 96 pocillos a 3,0x10³ células/pocillo y se desarrollaron en 150 µl de medios completos de RPMI (Invitrogen Corporation, Grand Island, NY) conteniendo 10% suero fetal bovino (Hyclone, Logan, Utah) a 37°C durante 16 h en un incubador con 5% de CO₂. A cada pocillo, se agregaron 50 µl de medio de crecimiento adicional conteniendo 40 µM a concentraciones de 18 nM del compuesto con 0,4% de DMSO. Las células se desarrollaron durante otras 72 h a 37°C con 5% de CO₂. Se agregaron 20 µl del reactivo Alamar Blue (Trek Diagnostic Systems, Inc., Cleveland, Ohio) a cada pocillo y se incubaron durante 3 h a 37°C. Las placas se leyeron en un SpectraMax Gemini (Molecular Devices, CA) con excitación de 544 nm y una emisión de longitud de onda de 590 nm. Los valores IC₅₀ se determinaron por análisis de regresión lineal de concentración de fármaco log *versus* la inhibición porcentual.

Los compuestos de los ejemplos 25, 70, 93, 155, 235 y 237 muestran un IC₅₀ inferior a 500 nM en el ensayo de proliferación de HCT116. Los compuestos de los ejemplos 59, 69, 71, 76, 156, 159, 161, 162, 223, 239, 241, 256 y 257 muestran un IC₅₀ superior a 500 nM pero inferior a 1,5 µM en el ensayo de proliferación de HCT116. Los compuestos de los ejemplos 30, 73, 74, 82, 99, 100, 102, 149, 157, 163, 217, 225, 226, 232, 233, 234, 240, 242, 243, 247, 248, 254 y 255 muestran un IC₅₀ superior a 1,5 µM pero inferior a 5 µM en el ensayo de proliferación de HCT116. Los compuestos de los ejemplos 84, 94, 103, 153 y 218 muestran un IC₅₀ superior a 5 µM pero inferior a 10 µM en el ensayo de proliferación de HCT116.

Los compuestos de los ejemplos 25, 70, 71, 155 y 156 muestran un IC₅₀ inferior a 500 nM en el ensayo de proliferación de MDA-MB-231. Los compuestos de los ejemplos 59, 82, 93, 99, 149, 159, 217, 223, 235, 239, 248, 251, 255, 256 y 257 muestran un IC₅₀ superior a 500 nM pero inferior a 1,5 µM en el ensayo de proliferación de MDA-MB-231. Los compuestos de los ejemplos 69, 73, 74, 76, 94, 100, 157, 161, 162, 163, 225, 226, 232, 233, 234, 237, 240, 241, 242, 243, 247 y 254 muestran un IC₅₀ superior a 1,5 µM pero inferior a 5 µM en el ensayo de proliferación de MDA-MB-231. Los compuestos de los ejemplos 102, 103, 153 y 218 muestran un IC₅₀ superior a 5 µM pero inferior a 10 µM en el ensayo de proliferación de MDA-MB-231.

p-Histona3

Se ensayaron compuestos para la inhibición de la fosforilación de histona 3 en carcinoma de colon (HCT116). Brevemente, 20.000 células/pocillo se sembraron en placas de 96 pocillo de pared negra, de poli-d-lisina en RPMI + 10% de FBS y se incubaron a 37°C en 5% de CO₂ durante la noche. Al día siguiente, las células se trataron con compuestos durante 24 horas a 37°C. Siguiendo el tratamiento del compuesto; las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 2 minutos y se lavaron dos veces con 100 µl de TBS estéril frío. Luego las células se fijaron con 3,7% de formaldehído frío en TBS (4°C durante 1 hora) y luego se permeabilizaron con 0,1% de Triton-X-100 en TBS (temperatura ambiente durante 30 minutos). Luego las placas se lavaron con 0,25% de BSA-TBS y se bloquearon con solución de BSA durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se agitaba. El sobrenadante se eliminó y se reemplazó con anticuerpo primario diluido (anti-fosfo-histona 3, serina 10, señalización de células) a 1:250 en 0,25% de BSA-TBS y se incubó durante toda la noche a 4°C. Las placas se lavaron y se trataron con anticuerpo secundario diluido (anticonejo marcado con Eu) a 1:10000 en 0,25% de BSA-TBS (temperatura ambiente durante 1 hora). La solución de anticuerpo se eliminó de cada pocillo y se lavó ocho veces. El tampón de lavado se reemplazó con 50 µl de solución de mejoramiento preentibada y se mezcló sobre el agitador orbital durante 10 minutos. Se detectó fluorescencia con un Detector de Fluorescencia Victor V. Los datos se expresaron como porcentaje de inhibición: % de inhibición = 100 - ((Señal con antecedente de inhibidor)/(Señal sin antecedente de inhibidor)) x 100. Los compuestos de los ejemplos 88, 92, 139, 164, 165, 171, 176 y 177 muestran un IC₅₀ inferior a 500 nM en el ensayo de p-histona3. Los compuestos de los ejemplos 7, 13, 59, 167 y 204 muestran un IC₅₀ superior a 500 nM pero inferior a 1 µM en el ensayo de p-histona3.

El efecto *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención se puede demostrar en los experimentos de xenoinjerto tumoral, tal como se describe en Wilhelm, S. *et al. Cancer Res.* **2004**, 64, 7099-09.

C. Ejemplos operativos relacionados con composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

Comprimido

Composición: 100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación

La mezcla del componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) del PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclaron con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldeó utilizando la prensa de comprimido habitual (formato de comprimido, ver anterior). La fuerza de moldeado aplicada es típicamente 15 kN..

Suspensión para administración oral

Composición: 1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU) y 99 g de agua.

Se suministró una dosis simple de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención mediante 10 ml de suspensión oral.

Preparación

El Rhodigel se suspendió en etanol y se agregó el componente activo a la suspensión. Se agregó agua con agitación. La agitación continuó durante casi 6 horas hasta que se completó la dilatación del Rhodigel.

Solución para administración intravenosa 1

Composición: 100-200 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g polietilenglicol 400 y 250 g de agua opcionalmente con hasta 15% de Cremophor EL, y opcionalmente hasta 15% de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido adecuado para uso farmacéutico tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico.

Preparación

El compuesto del ejemplo 1 y el polietilenglicol 400 se disolvieron en agua con agitación. La solución se filtró estéril (tamaño de poro 0,22 μ m) y se colocó en botellas de infusión esterilizadas calientes bajo condiciones asépticas. Las botellas de infusión se sellarán con sellos de goma.

Solución para administración intravenosa 2

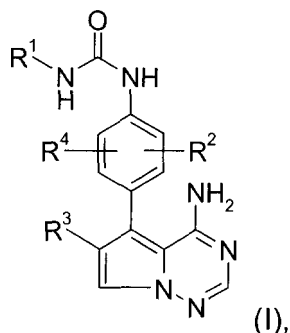
Composición: 100-200 mg del compuesto del ejemplo 1, solución salina, opcionalmente con hasta 15% en peso de Cremophor EL, y opcionalmente hasta 15% en peso de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido adecuado para uso farmacéutico tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico.

Preparación

El compuesto del ejemplo 1 se disolvió en solución salina con agitación. Opcionalmente se agregaron Cremophor EL, alcohol etílico o ácido. La solución se filtró estéril (tamaño de poro 0,22 μ m) y se colocaron en botellas de infusión esterilizadas calientes bajo condiciones asépticas. Las botellas de infusión son selladas con cierres de goma.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

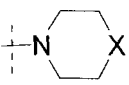
R^1 se selecciona de entre el grupo constituido por arilo, bencilo, y heteroarilo,

en la que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C_1-C_4), en la que el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 halógenos, 0 ó 1 heterociclilo, ó 0 ó 1 alcoxi (C_1-C_3), en la que

el alcoxi (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C_1-C_3),

- alcoxi (C_1-C_3), en la que alcoxi (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C_1-C_3),
- halógeno,
- trifluorometilo,
- trifluorometoxi,
- cicloalquilo (C_3-C_6),
- fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos,

- , en la que X es CH_2 , O, S o NR^{1-1} , y en la que R^{1-1} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

- nitro,
- ciano,
- alquiltio (C_1-C_3),
- trifluorometiltio,
- alquil (C_1-C_3)-carbonilo,
- alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, y
- fenoxi, en la que el fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, y halógeno,

y

en la que el bencilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo (C_1-C_3) y alcoxi (C_1-C_3);

ES 2 342 722 T3

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- 5 • carboxilo,
- formilo,
- 10 • alquil (C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de entre flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), y heterociclo,
- cicloalquil (C₃-C₆)-carbonilo,
- 15 • alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de amino y alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo,
- aminocarbonilo,
- 20 • alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo, en la que el alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno, amino, alquilamino (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquiltio (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilamino, y metilsulfonilo, y en la que el alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 heterociclilo, en la que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 alquilo (C₁-C₆), y en la que el alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 fenilo, en la que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 halógeno, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆),
- 25 • heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido con 0 ó 1 amino, alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo, o alquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 amino o alquilamino (C₁-C₆),
- 30 • alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
- 35 a) hidroxilo,
- b) amino,
- 40 c) alquilamino (C₁-C₆), en la que el alquilamino (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio y metilsulfonilo,
- 45 d) arilamino, en la que el arilamino puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), y trifluorometilo,
- 50 e) heterociclilo, en la que el heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 alquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 hidroxilo, metoxi o piridilo,
- f) imidazolilo,
- g) piridilamino,
- 55 h) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo, en la que el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 alquilo (C₁-C₆),
- i) alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), y
- j) alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo,
- 60 k) cicloalquilo (C₃-C₆),
- l) ciano,
- 65 • alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por amino, alquilamino (C₁-C₆), y heterociclilo, en la que el heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 alquilo (C₁-C₆),

ES 2 342 722 T3

- cicloalquilamino (C₃-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₃),
- ciano,
- heteroarilo, en la que el heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
 - q) alquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 halógenos, 0 ó 1 heterociclilo, 0 ó 1 alquilamino, ó 0 ó 1 hidroxilo o metoxi,
 - r) halógeno,
 - s) amino,
 - t) alquilamino,
 - u) alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, y
 - v) cicloalquilo (C₃-C₆),

- heteroarilcarbonilo, que puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y halógeno,
- heterociclilo, en la que el heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo; y

R⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo monocíclico que presenta 5 o 6 átomos de anillo,

en el que fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C₁-C₄), en el que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 0, 1, 2 ó 3 halógenos, 0 ó 1 pirrolidinilo, 0 ó 1 morfolinilo, ó 0 ó 1 alcoxi (C₁-C₃) en el que alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),
- alcoxi (C₁-C₃), en el que alcoxi (C₁-C₃) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C₁-C₃),
- halógeno,
- trifluorometilo,
- trifluorometoxi,
- cicloalquilo (C₃-C₆),
- fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halógenos,
- trifluorometiltio;

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

R³ se selecciona de entre el grupo constituido por

- carboxilo,
- formilo,
- alquil (C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), y heterociclo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo,

ES 2 342 722 T3

- cicloalquil (C₃-C₆)-carbonilo,
- alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de amino, y alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo,
- aminocarbonilo,
- alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo, en el que el alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno, amino, alquilamino (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquiltio (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilamino, y metilsulfonilo, y en el que el alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 hidroxilo ó 0 ó 1 heterociclilo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, en el que el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 alquilo (C₁-C₆), y en el que alquilamino (C₁-C₆)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 halógeno o alquilo (C₁-C₆),
- heterociclilcarbonilo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con 0 ó 1 amino, alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), o alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 amino o alquilamino (C₁-C₆),
- alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
 - a) hidroxilo,
 - b) amino,
 - c) alquilamino (C₁-C₆), en el que el alquilamino (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, amino, alquilamino, metoxi, metiltio y metilsulfonilo,
 - e) heterociclilo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, en el que el heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 hidroxilo, metoxi o piridilo,
 - f) imidazolilo,
 - h) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, en el que el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 alquilo (C₁-C₆),
 - i) alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), y
 - j) alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo,
 - k) cicloalquilo (C₃-C₆),
 - l) ciano,
- cicloalquilamino (C₃-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₃),
- ciano,
- heteroarilo, en el que el heteroarilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
 - a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 halógenos, 0 ó 1 heterociclilo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, 0 ó 1 alquilamino, o 0 ó 1 hidroxilo o metoxi,
 - b) halógeno,
 - e) alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, y
 - f) cicloalquilo (C₃-C₆),
- heteroarilcarbonilo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo,

ES 2 342 722 T3

- heterociclilo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, en el que el heterociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo; y

5 R^4 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^1 se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo,

15 en el que fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, y pirimidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por

- alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógenos,
- 20 • alcoxi (C_1-C_3), en el que el alcoxi (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con alquilamino (C_1-C_3),
- halógeno,
- trifluorometilo,
- 25 • trifluorometoxi,
- ciclopropilo,
- 30 • fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos;

R^2 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro y cloro;

R^3 se selecciona de entre el grupo constituido por

- 35 • alquil (C_1-C_6)-carbonilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados de entre flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,
- ciclopropilcarbonilo,
- 40 • aminocarbonilo,
- alquilamino (C_1-C_6)-carbonilo, en el que el alquilamino (C_1-C_6)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, amino, alquilamino (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquiltio (C_1-C_6),
- 45 • alcoxi (C_1-C_6)-carbonilamino, y metilsulfonilo, y en el que el alquilamino (C_1-C_6)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 hidroxilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en el que piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 alquilo (C_1-C_6), y en el que el alquilamino (C_1-C_6)-carbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 halógeno o alquilo (C_1-C_6),
- 50 • heterocicilcarbonilo seleccionado de entre piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo, opcionalmente sustituido con 0 ó 1 amino, alquilamino (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 amino o alquilamino (C_1-C_6),
- 55 • alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
- 60 a) hidroxilo,
- c) alquilamino (C_1-C_6), en el que el alquilamino (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, alquilamino y metoxi,
- 65 e) piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en el que piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 0, 1 ó 2 hidroxilo o metoxi,

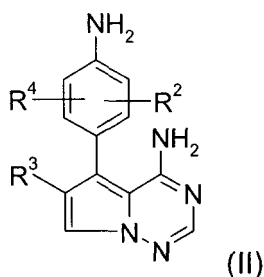
- f) imidazolilo,
- h) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con fluoro hasta el nivel de perfluoro, o con heterociclo monocíclico que presenta 5 ó 6 átomos de anillo, en el que el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 0 ó 1 alquilo (C₁-C₆),
- i) alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), y
- j) alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo,
- k) cicloalquilo (C₃-C₆),
- l) ciano,
- cicloalquilamino (C₃-C₆)-carbonilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₃),
 - ciano,
 - pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, imidazolilo o pirimidinilo, en el que pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, imidazolilo o pirimidinilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por
 - a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 0, 1, 2, ó 3 halógenos, 0 ó 1 alquilamino, ó 0 ó 1 metoxi,
 - b) halógeno, y
 - f) cicloalquilo (C₃-C₆),
 - pirazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, piridinilcarbonilo o pirimidinilcarbonilo; y

R⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, en el que

un compuesto de fórmula (II)



en la que R², R³ y R⁴ presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de isocianato de fórmula (III)

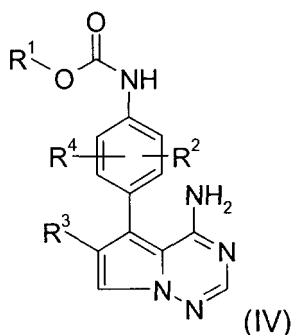


o con un carbamato de fórmula (VI)



en la que R¹ presenta el significado indicado en la reivindicación 1; o

un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con una amina de fórmula (V)



en la que R^1 presenta el significado indicado en la reivindicación 1.

5. Compuesto según la reivindicación 1 para el tratamiento o la prevención de trastornos.

6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 en combinación con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente seguro, farmacéuticamente aceptable.

8. Procedimiento para preparar la composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende combinar por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente seguro, farmacéuticamente aceptable, mezclando la combinación y llevando la combinación a una forma de administración adecuada.

9. Utilización del compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 ó 7 para el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos.

11. Utilización según la reivindicación 9, en el que la enfermedad o afección es el cáncer.

12. Utilización según la reivindicación 9, en la que dicho tratamiento muestra un efecto sobre la angiogénesis.