



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0312940-3 B1



(22) Data do Depósito: 18/07/2003

(45) Data de Concessão: 23/07/2019

(54) Título: INIBIDORES DE QUINASES, COMPOSIÇÃO E USO DOS MESMOS.

(51) Int.Cl.: A61K 31/53; C07D 487/04; A61P 1/00; A61P 15/00; A61P 17/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/02/2003 US 60/447,213; 19/07/2002 US 60/397,256.

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): RAJEEV BHIDE; ZHEN-WEI CAI; LIGANG QIAN; STEPHANIE BARBOSA; LOUIS LOMBARDO; JEFFREY ROBL.

(86) Pedido PCT: PCT US2003022826 de 18/07/2003

(87) Publicação PCT: WO 2004/009784 de 29/01/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/01/2005

(57) Resumo: "INIBIDORES DE QUINASES". A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Os compostos da Fórmula I inibem a atividade da quinase de tirosina de receptores do fator de crescimento, tais como VEGFR-2 e FGFR-1, o que os torna úteis como agentes anticâncer. Os compostos da Fórmula I são também usados para o tratamento de outras doenças associadas às vias de transdução de sinal que operam através de receptores do fator de crescimento.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE QUINASES, COMPOSIÇÃO E USO DOS MESMOS"**.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos que inibem a atividade da tirosina quinase de receptores do fator de crescimento, tais como VEGFR-2 e FGFR-1, desse modo, tornando os mesmos úteis como agentes anticâncer. Os compostos também são úteis no tratamento de doenças, outras que não câncer, as quais estão associadas às vias de transdução de sinal que operam através dos fatores de crescimento e receptores antiangiogênese, tais como VEGFR-2.

Antecedentes da Invenção

A angiogênese normal exerce um papel importante em uma variedade de processos, incluindo desenvolvimento embrionário, cicatrização de ferimentos, obesidade e vários componentes da função reprodutora feminina. Angiogênese indesejável ou patológica tem sido associada a estados doentes incluindo retinopatia diabética, psoríase, artrite reumatóide, aterosclerose, sarcoma de Kaposi e hemangioma, asma, câncer e doença metastática (Fan e outros, 1995, Trend Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Acredita-se que alteração da permeabilidade vascular exerça um papel em processos normais e patofisiológicos (Cullinan-Bove e outros, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger e outros, 1993 Cancer e Metastasis Reviews, 12: 303-324).

Receptor de tirosina quinases (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Essas moléculas transmembrana consistem, caracteristicamente, em um domínio de ligação-ligante extracelular conectado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio da tirosina quinase intracelular. A ligação do ligante ao receptor resulta em estimulação da atividade da tirosina quinase receptor-associada que leva à fosforilação de resíduos de tirosina sobre o receptor e outras proteínas intracelulares, levando a uma variedade de respostas celulares. Até o momento, pelo menos dezenove subfamílias de RTK distintas foram identificadas, definidas por homologia de sequência de aminoácidos.

dos. Uma dessas subfamílias é, atualmente, compreendida do receptor da tirosina quinase fms-semelhante, Flt ou Flt1 (VEGFR-1), o receptor contendo o domínio de inserto de quinase, KDR (também referido como Flk-1 ou VEGFR-2) e outros receptores da tirosina quinase fms-semelhantes, Flt4 (VEGFR-3). Duas dessas RTKs relacionadas, Flt e KDR, mostraram se ligar ao fator de crescimento de endotelial vascular (VEGF) com alta afinidade (De Vries e outros, 1992, Science 255: 989-991; Terman e outros, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). A ligação do VEGF a esses receptores expressos em células heterólogas foi associada a alterações no estado de fosforilação da tirosina de proteínas celulares e fluxos de cálcio. O VEGF, junto com o fator de crescimento de fibroblasto ácido e básico (aFGF & bFGF), foram identificados como tendo atividade de promoção do crescimento de células endoteliais *in vitro*. Foi observado que o aFGF e bFGF se ligam a e ativam o receptor de tirosina quinase denominado FGFR-1. Em virtude da expressão limitada de seus receptores, a atividade de fator de crescimento do VEGF, em contraste àquela dos FGFs, é relativamente específica com relação a células endoteliais. Evidência recente indica que o VEGF é um estimulador importante da angiogênese normal e patológica (Jakeman e outros, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch e outros, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155) e da permeabilidade vascular (Connolly e outros, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024).

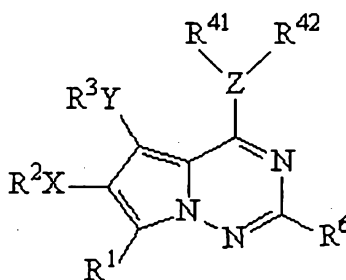
Em adultos, células endoteliais têm um baixo índice de proliferação, exceto em casos de remodelamento tecidual, tais como cicatrização de ferimentos e o ciclo reprodutor feminino e adipogênese. Contudo, em estados patológicos tais como câncer, doenças vasculares hereditárias, endometriose, psoríase, artrite, retinopatias e aterosclerose, as células endoteliais estão se proliferando ativamente e se organizando em vasos. Quando de exposição a estímulo angiogênico com fatores de crescimento, tais como VEGF e bFGF, as células endoteliais entram novamente no ciclo celular, se proliferam, migram e se organizam em uma rede tridimensional. É agora amplamente aceito que a capacidade dos tumores de se expandir e realizar metástases é dependente da formação dessa rede vascular.

A ligação de VEGF ou bFGF a seu receptor correspondente resulta em dimerização, autofosforilação sobre resíduos de tirosina e ativação enzimática. Esses resíduos de fosfotirosina servem como sítios de "ancoragem" para moléculas de sinalização a jusante específicas e ativação enzimática resulta em ativação de EC. A ruptura dessas vias inibirá a ativação de células endoteliais. A ruptura da via FGFR-1 também afetará a proliferação de células tumorígenas, uma vez que essa quinase é ativada em muitos tipos de tumor além de proliferação de células endoteliais. Finalmente, evidência recente também sugere que a ruptura da sinalização ao VEGF inibe a migração de células endoteliais, um processo crítico na formação de rede vascular.

A superexpressão e ativação de VEGFR-2 e FGFR-1 na vasculatura tumor-associada sugeriu um papel para essas moléculas na angiogênese de tumor. A angiogênese e subsequente crescimento de tumor são inibidos por anticorpos dirigidos contra o ligante de VEGF e receptores de VEGF e por receptores solúveis de VEGFR-2 truncados (carecendo de uma sequência transmembrana e domínio citoplasmático de quinase). Mutações dominantes introduzidas no VEGFR-2 ou FGFR-1 as quais resultam em uma perda de atividade enzimática inibem o crescimento de tumor *in vivo*. Objetivação anti-sentido desses receptores ou seus ligantes cognatos também inibe a angiogênese e crescimento de tumor. Evidência recente tem esclarecido, em parte, os requisitos temporais desses receptores no crescimento de tumor. Parece que a sinalização ao VEGF é crítica no crescimento precoce de tumor e bFGF é mais importante em um momento posterior associado à expansão do tumor.

Descrição Detalhada da Invenção

De acordo com a presente invenção, compostos da Fórmula I:



(I)

seus enantiômeros, diastereômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas e solvatos dos mesmos, inibem a atividade da tirosina quinase de receptores do fator de crescimento, tal como VEGFR-2. Na Fórmula I e no decorrer do relatório descritivo, os símbolos acima são definidos como segue:

Z é selecionado do grupo consistindo de O, S, N, OH, e Cl, com a condição que quando Z é O ou S, R^{41} está ausente e quando Z é OH ou Cl, ambos R^{41} e R^{42} estão ausentes e quando Z é N, então, R^{41} é H;

X e Y são independentemente selecionados do grupo consistindo em O, OCO, S, SO, SO_2 , CO, CO_2 , NR^{10} , $NR^{11}CO$, $NR^{12}CONR^{13}$, $NR^{14}CO_2$, $NR^{15}SO_2$, $NR^{16}SO_2NR^{17}$, SO_2NR^{18} , $CONR^{19}$, halogênio, nitro e ciano ou X ou Y está ausente;

R^1 é hidrogênio, CH_3 , OH, OCH_3 , SH, SCH_3 , $OCOR^{21}$, SOR^{22} , SO_2R^{23} , $SO_2NR^{24}R^{25}$, CO_2R^{26} , $CONR^{27}R^{28}$, NH_2 , $NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$, $NR^{32}SO_2R^{33}$, $NR^{34}COR^{35}$, $NR^{36}CO_2R^{37}$, $NR^{38}CONR^{39}R^{40}$, halogênio, nitro ou ciano;

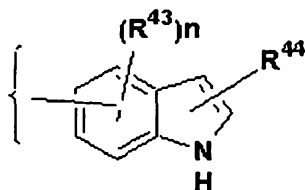
R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, arila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, aralquila, aralquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocicloalquila ou heterociclo alquila substituída; com a condição que quando X é halo, nitro ou ciano, R^2 está ausente e, quando Y é halo, nitro ou ciano, R^3 está ausente;

R^6 é H, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, NR^7R^8 , OR^9 ou halogênio;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{38} , R^{39} e R^{40} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído;

R^{22} , R^{23} , R^{33} e R^{37} são independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, alquila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo ou heterociclo substituído;

R^{42} é



$(R^{43})_n$ em que n é igual a 0, 1 ou 2 e cada R^{43} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, cloro e metila; e

5 R^{44} é metila ou hidrogênio,

Com a condição adicional que:

- a. R^2 pode não ser hidrogênio se X for SO , SO_2 , $NR^{13}CO_2$ ou $NR^{14}SO_2$; e
- b. R^3 pode não ser hidrogênio se Y for SO , SO_2 , $NR^{13}CO_2$ ou $NR^{14}SO_2$.

10 Em uma concretização preferida, R^1 é hidrogênio ou metila; R^6 é hidrogênio; R^3 é alquila inferior; e Z é oxigênio ou nitrogênio.

Em outras concretizações preferidas, R^1 é hidrogênio; R^3 é alquila inferior; Y está ausente; X é oxigênio ou nitrogênio; R^{43} é flúor ou hidrogênio; e R^{44} é hidrogênio ou metila.

15 Em ainda outras concretizações preferidas, X é oxigênio; R^2 é uma alquila substituída e R^{43} é flúor.

Compostos preferidos da invenção incluem:

- 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ol,
- 1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-4-(aminossulfonil)aminobutan-2-ol,
- 20 N-{3-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-2-hidróxi-propil}-metanossulfonamida,
- (2*S*)-3-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol,
- (2*R*)-3-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
- 25 ilóxi]-propano-1,2-diol,
- (2*R*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propan-2-ol,
- (2*S*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-

- ilóxi]-propan-2-ol,
 (2*R*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-metóxi-propan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-metóxi-propan-2-ol,
 5 2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etanol,
 N-{2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etil}-metanossulfonamida,
 10 (2*R*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-4-metanossulfonil-butan-2-ol,
 (2*S*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-4-metanossulfonil-butan-2-ol,
 5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-pirrolo[2,1-*f*]
 15 [1,2,4]triazina,
 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etóxi)-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina,
 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propóxi)-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina,
 20 {1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-metanossulfonil-propil}-dimetil-amina, 71
 2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-1-metiletilamina,
 {2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-1-metiletil}-metilamina,
 25 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetóxi)-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina,
 [2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido [(1*R*),2*S*]-2-dimetilaminopropiônico
 30 [2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-amino-4-metilpentanóico
 2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-

- 1-metiletil éster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-aminopropiônico
4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-6-(3-metanossulfonil-propóxi)-5-metil-
pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina, e
N-{3-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
5 ilóxi]-propil}-metanossulfonamida.

Compostos mais preferidos da invenção são:

- 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ol,
(2*S*)-3-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]-propano-1,2-diol,
10 (2*R*)-3-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]-propano-1,2-diol,
(2*R*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]-propan-2-ol,
(2*S*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
15 ilóxi]-propan-2-ol,
(2*R*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]-3-metóxi-propan-2-ol,
(2*S*)-1-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]-3-metóxi-propan-2-ol,
20 5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-pirrolo[2,1-*f*]
[1,2,4]triazina,
4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etóxi)-pirrolo[2,1-
f] [1,2,4]triazina,
2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-
25 1-metiletilamina,
[2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido [(1*R*),2*S*]-2-dimetilaminopropiônico,
[2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-amino-4-metilpentanóico,
30 2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-
1-metiletil éster de ácido [(1*R*), 2*S*]-2-aminopropiônico,
4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-6-(3-metanossulfonil-propóxi)-5-metil-

pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina, e

N-{3-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propil}-metanossulfonamida.

5 A invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I ou II e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I ou II em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e um agente anticâncer ou citotóxico.

10 Em uma concretização preferida, o referido agente anticâncer ou citotóxico é selecionado do grupo consistindo em linomida; inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$; angiostatina; razoxano; tamoxifeno; toremifeno; raloxifeno; droloxifeno; iodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; leuprolida; finasterida; inibidores de metaloproteinase; inibidores da função do receptor ativador de plasminogênio de uroquinase; anticorpos do fator de crescimento; anticorpos do receptor de fator de crescimento tais como Avastin® (bevacizumab) e Erbitux® (cetuximab); inibidores da tirosina quinase; inibidores da serina/treonina quinase; metotrexato; 5-fluorouracila; purina; análogos de adenosina; arabinosídeo de citosina; doxorubicina; daunomicina; epirubicina; idarrubicina; mitomicina-C; dactinomicina; mitramicina; cisplatina; carboplatina; mostarda de nitrogênio; melfalano; clorambucila; bussulfano; ciclofosfamida; ifosfamida nitrosouréias; tiotepa; vincristina; Taxol® (pacliatxel); Taxotere® (docetaxel); análogos de epotilona; análogos de discodermolida; análogos de eleuterobina; etoposida; teniposida; amsacrina; topotecano; flavopiridóis; modificadores da resposta biológica e inibidores de proteasoma, tal como Velcade® (bortezomib).

25

A invenção também proporciona um método de inibição da atividade da proteína quinase de receptores do fator de crescimento o qual compreende administração, a uma espécie mamífera que necessite do mesmo,

30 de uma quantidade inibitória da proteína quinase terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

Adicionalmente, é descrito um método de inibição da atividade da tirosina quinase de pelo menos um receptor do fator de crescimento, o qual compreende administração, a uma espécie mamífera que necessite do mesmo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da

5 Fórmula I ou II. Em uma concretização preferida, o referido receptor do fator de crescimento é selecionado do grupo consistindo em VEGFR-2 e FGFR-1.

Finalmente, é descrito um método para o tratamento de uma doença proliferativa, compreendendo administração a uma espécie mamífera que necessite do mesmo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

10 composto da Fórmula I. Em uma concretização preferida, a doença proliferativa é câncer.

O seguinte são definições dos termos usados no presente relatório descritivo. A definição inicial fornecida para um grupo ou termo aqui se aplica a esse grupo ou termo no decorrer do presente relatório descritivo

15 individualmente ou como parte de outros grupos, a menos que de outro modo indicado.

O termo "alquila" refere-se a grupos hidrocarboneto não-substituídos de cadeia reta ou ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, de preferência 1 a 7 átomos de carbono. A expressão "alquila inferior" refere-se

20 a grupos alquila não-substituídos de 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila substituído, por exemplo, por um a quatro substituintes tais como halo, hidróxi, alcóxi, oxo, alcanoíla, arilóxi, alcanoilóxi, amina, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminas dissustituídas nas quais os 2 substituintes amino são

25 selecionados de alquila, arila ou aralquila; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino substituído, arilamino substituído, aralcanoilamino substituído, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonila, arilsulfonila, aralquilsulfonila, sulfonamido, por exemplo, SO_2NH_2 , sulfonamido substituído, nitro, ciano, carbóxi, carbamila, por

30 exemplo, CONH_2 , carbamila substituída, por exemplo, CONHalquila, CONNHarila, CONHaralquila ou casos onde existem dois substituintes sobre o nitrogênio selecionados de alquila, arila ou aralquila; alcoxicarbonila, arila,

arila substituída, guanidino e heterociclos, tais como indolila, imidazolila, furila, tienila, tiazolila, pirrolidila, piridila, pirimidila e semelhantes. Conforme observado acima, onde o substituinte é ainda substituído, ele será alquila, alcóxi, arila ou aralquila.

5 O termo "halogênio" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "arila" refere-se a grupos hidrocarboneto aromáticos monocíclicos ou bicíclicos tendo 6 a 12 átomos de carbono na porção do anel, tais como grupos fenila, naftila, bifenila e difenila, cada um dos quais
10 podendo ser substituído.

O termo "aralquila" refere-se a um grupo arila ligado diretamente através de um grupo alquila, tal como benzila.

O termo "arila substituída" refere-se a um grupo arila substituído, por exemplo, por um a quatro substituintes tais como alquila, alquila substituída, halo, trifluorometóxi, trifluorometila, hidróxi, alcóxi, alcanoíla, alcanoiól-
15 xi, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoiilamino, tiol, alquiltio, ureído, nitro, ciano, carbóxi, carboxialquila, carbamila, alcoxicarbonila, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfônico, alquil-sulfonila, sulfonamido, arilóxi e semelhantes. O substituinte pode ser ainda substituído por
20 hidróxi, alquila, alcóxi, arila, arila substituída, alquila substituída ou aralquila.

O termo "heteroarila" refere-se a um grupo aromático opcionalmente substituído por exemplo, o qual tem um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 11 membros ou tricíclico de 10 a 15 membros, o qual tem pelo menos um heteroátomo e pelo menos um anel
25 contendo um átomo de carbono, por exemplo, piridina, tetrazol, indazol, indol.

O termo "alquenila" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, de preferência 2 a 15 átomos de carbono e mais preferivelmente 2 a 8 átomos de carbono, tendo uma
30 a quatro ligações duplas.

O termo "alquenila substituída" refere-se a um grupo alquenila substituído, por exemplo, por um a dois substituintes, tais como halo, hidróxi,

alcóxi, alcanoíla, alcanoilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltionoa, alquilsulfonila, sulfonamida, nitro, ciano, carbóxi, carbamila, carbamila substituída, guanidino, indolila, imidazolila, furila, tienila, tiazolila, pirrolidila, piridila, pirimidila e semelhantes.

5 O termo "alquinila" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, de preferência 2 a 15 átomos de carbono e mais preferivelmente 2 a 8 átomos de carbono, tendo uma a quatro ligações triplas.

10 O termo "alquinila substituída" refere-se a um grupo alquinila substituído, por exemplo, por um substituinte, tal como halo, hidróxi, alcóxi, alcanoíla, alcanoilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonila, sulfonamido, nitro, ciano, carbóxi, carbamila, carbamila substituída, guanidino e heterociclo, por exemplo imidazolila, furila, tienila, tiazolila, pirrolidila, piridila, pirimidila e semelhantes.

15 O termo "cicloalquila" refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto saturado cíclico opcionalmente substituído, de preferência, contendo 1 a 3 anéis e 3 a 7 carbonos por anel, o qual pode ser ainda fundido com um anel C₃-C₇ carbocíclico insaturado. Grupos exemplificativos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclodecila, 20 ciclododecila e adamantila. Substituintes exemplificativos incluem um ou mais grupos alquila, conforme descrito acima, ou um ou mais grupos descritos acima, tais como substituintes alquila.

25 Os termos "heterociclo", "heterocíclico" e "heterociclo" referem-se a um grupo cíclico aromático ou não-aromático substituinte opcionalmente totalmente saturado ou insaturado, por exemplo, o qual é um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 11 membros ou tricíclico de 10 a 15 membros, o qual tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e átomos de enxofre, 30 onde os heteroátomos de nitrogênio e de enxofre podem também ser opcionalmente oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem também opcio-

nalmente ser quaternizados. O grupo heterocíclico pode ser preso em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono.

Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplificativos incluem pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, 5 imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetrahydrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridila, N-oxo-piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetrahidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, 10 sulfóxido de tiomorfolinila, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetrahydro-1, 1-dioxotienila, dioxanila, isotiazolidinila, tietanila, tiiranila, triazinila e triazolila e semelhantes.

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplificativos incluem 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila, quinuclidinila, quinolinila, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinila, isoquinolinila, 15 benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cloromonila, coumarinila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tais como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,1-b]piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), dihidroisoindolila, dihydroquinazolinila (tais como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinila), 20 benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzodiazinila, benzimidazolila, benzofurazanila, benzotiopiranila, benzotriazolila, benzopirazolila, dihydrobenzofurila, dihydrobenzotienila, dihydrobenzotiopiranila, dihydrobenzotiopiranila sulfona, dihydrobenzopiranila, indolinila, indolila, isocloromanila, isoindolinila, naftiridinila, ftalazinila, piperonila, purinila, piridopiridila, quinazolinila, tetrahydroquinolinila, tienofurila, tienopiridila, tienotienila e semelhantes. 25

Substituintes exemplificativos incluem um ou mais grupos alquila ou aralquila conforme descrito acima ou um ou mais grupos descritos acima como substituintes alquila. Também incluídos são heterociclos menores, tais como epóxidos e aziridinas.

30 O termo "heteroátomos" incluirá oxigênio, enxofre e nitrogênio.

Os compostos da Fórmula I podem formar sais os quais também estão dentro do escopo da presente invenção. Sais farmacologicamente

aceitáveis (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais também sejam úteis, por exemplo, no isolamento ou purificação dos compostos da presente invenção.

5 Os compostos da Fórmula I podem formar sais com metais alcalinos tais como sódio, potássio e lítio, com metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio, com bases orgânicas tais como diciclohexilamina, tributilamina, piridina e aminoácidos tais como arginina, lisina e semelhantes. Tais sais podem ser formados conforme conhecido por aqueles versados na técnica.

10 Os compostos para a Fórmula I podem formar sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais sais incluem aqueles formados com cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácido metanosulfônico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico e vários
15 outros (por exemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartaratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos e semelhantes). Tais sais podem ser formados conforme conhecido por aqueles versados na técnica.

Além disso, zwitteríons ("sais internos") podem ser formados.

Todos os estereoisômeros dos compostos da presente invenção
20 são considerados, quer em mistura ou na forma pura ou substancialmente pura. A definição dos compostos de acordo com a invenção abrange todos os estereoisômeros possíveis e suas misturas. Ela abrange, muito particularmente, formas racêmicas e os isômeros ópticos isolados tendo a atividade especificada. As formas racêmicas podem ser decompostas por meio de
25 métodos físicos tais como, por exemplo, cristalização fracional, separação ou cristalização de derivados diastereoméricos ou separação por meio de cromatografia em coluna quiral. Os isômeros ópticos individuais podem ser obtidos a partir de racematos por meio de métodos convencionais tais como, por exemplo, formação de sal com um ácido opticamente ativo, seguido por
30 cristalização.

Compostos da Fórmula I podem também ter formas de pró-drogas. Qualquer composto que possa ser convertido *in vivo* a fim de pro-

porcionar o agente bioativo (isto é, o composto da Fórmula I) é uma pró-droga dentro do escopo e espírito da invenção.

Várias formas de pró-drogas são bem-conhecidas na técnica. Para exemplos de tais derivados de pró-drogas veja:

- 5 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e Methods in Enzymology, Vol. 42, páginas 309-396, editado por K. Widder, e outros. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Kros-
gaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Applicati-
10 on of Prodrugs," por H. Bundgaard, páginas 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

Deve ser compreendido ainda que solvatos (por exemplo, hi-
dratos) dos compostos da Fórmula I também estão dentro do escopo da pre-
sente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na téc-
15 nica

Uso e Utilidade

A presente invenção está baseada na descoberta de que deter-
minadas pirrolotriazinas são inibidores de proteínas quinase. Mais especifi-
camente, elas inibem os efeitos do VEGF, uma propriedade de valor no tra-
20 tamento de estados doentes associados à angiogênese e/ou permeabilida-
de vascular aumentada, tal como câncer. A invenção se refere a uma com-
posição farmacêutica do composto da Fórmula I ou sal farmaceuticamente
aceitável ou hidrato do mesmo e um veículo farmaceuticamente aceitável no
tratamento de distúrbio hiperproliferativo em um mamífero. Em particular,
25 espera-se que a referida composição farmacêutica iniba o crescimento da-
queles tumores sólidos primários e recorrentes os quais estão associados ao
VEGF, especialmente aqueles tumores os quais são significativamente de-
pendentes do VEGF para seu crescimento e disseminação incluindo, por
exemplo, cânceres da bexiga, de células escamosas, cabeça, colorretal,
30 esofageal, ginecológico (tal como ovariano), pâncreas, mama, próstata, pul-
mão, vulva, pele, cérebro, trato geniturinário, sistema linfático (tal como tirói-
de), estômago, laringe e pulmão. Em outras concretizações, os compostos

da presente invenção também são úteis no tratamento de distúrbios não cancerígenos, tais como diabetes, retinopatia diabética, psoríase, artrite reumatóide, obesidade, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas (incluindo glomerulonefrite proliferativa e doença renal induzida por diabetes), ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e doenças oculares com proliferação de vasos retinais, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade e degeneração macular. A invenção também se refere à prevenção de implante de blastócitos em um mamífero, tratamento de aterosclerose, eczema, escleroderma, hemangioma.

Os compostos da presente invenção possuem boa atividade contra o receptor da tirosina quinase VEGF ao mesmo tempo em que possuem alguma atividade contra outras tirosina quinases.

Assim, de acordo com um outro aspecto da invenção, é proporcionado o uso de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em um animal mamífero, tal como um ser humano.

De acordo com uma outra característica da invenção, é proporcionado um método para a produção de um efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em um animal mamífero, tal como um ser humano, que necessite de tal tratamento, o qual compreende administração ao referido animal de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido aqui antes.

Os compostos descritos aqui também inibem outros receptores de tirosina quinase, incluindo HER1 e HER2, e são, portanto, úteis no tratamento de distúrbios proliferativos, tais como psoríase e câncer. Foi mostrado que o receptor de quinase HER1 é expresso e ativado em muitos tumores sólidos, incluindo câncer de pulmão de células não-pequenas, colorretal e de mama. Similarmente, foi mostrado que o receptor de quinase HER2 é super-expressa em câncer de mama, ovariano, de pulmão e gástrico. Anticorpos monoclonais que sub-regulam a abundância do receptor HER2 ou inibem a

15

20

30

quando uma formulação combinada é inapropriada.

No campo de oncologia médica, é prática normal usar uma combinação de diferentes formas de tratamento para tratar cada paciente com câncer. Em oncologia médica, o(s) outro(s) componente(s) de tal tratamento conjunto, além do tratamento antiproliferativo, antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular definido aqui antes, pode(m) ser: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode abranger três categorias principais de agentes terapêuticos:

(i) agentes antiangiogênicos que funcionam por meio de diferentes mecanismos daqueles definidos aqui antes (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno), progestogênios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), anti-hormônios, antiprogestogênicos, antiandrogênios (por exemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inibidores de 5α -dihidrorreductase de testosterona (por exemplo, finasterida), inibidores de farnesiltransferase, agentes antiinvasão (por exemplo, inibidores de metaloproteinase, tal como marimastat e inibidores da função do receptor ativador de plasminogênio de uroquinase) e inibidores da função do fator de crescimento, (tais fatores de crescimento incluem, por exemplo, EGF, FGF, derivados do fator de crescimento plaquetário e fator do crescimento de hepatócitos, tais inibidores incluem anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do receptor do fator de crescimento, tais como Avastin® (bevacizumab) e Erbitux® (cetuximab); inibidores da tirosina quinase e inibidores da serina/treonina quinase); e

(iii) drogas antiproliferativas/antineoplásicas e combinações das mesmas, conforme usado em oncologia médica, tais como antimetabólitos (por exemplo, antifolatos, tais como metotrexato, fluoropirimidinas tais como 5-fluorouracila, purina e análogos de adenosina, arabinosídeo de citosina); antibióticos antitumor de intercalação (por exemplo, antraciclinas, tais como

doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina); agentes de alquilação (por exemplo, mostarda de nitrogênio, melfalano, clorambucila, bussulfano, ciclofosfamida, ifosfamida nitrosouréias, tiotepa; agentes antimitóticos (por exemplo, vinca alcalóides, tal como vincristina e taxóides, tais como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) e agentes microtúbulos mais recentes, tais como análogos de epotilona, análogos de discodermolida e análogos de eleuterobin); inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, tais como etoposida e teniposida, amsacrina, topotecan); inibidores do ciclo celular (por exemplo, flavopiridóis); modificadores da resposta biológica e inibidores de proteasoma, tal como Velcade® (bortezomib).

Conforme estabelecido acima, os compostos da Fórmula I da presente invenção são de interesse por seus efeitos antiangiogênicos e/ou de redução da permeabilidade vascular. Espera-se que tais compostos da invenção sejam úteis em uma ampla faixa de estados doentes, incluindo câncer, diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, obesidade, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, doenças auto-imunes, inflamação aguda e doenças oculares associadas à proliferação de vasos retiniais, tal como retinopatia diabética.

Mais especificamente, os compostos da Fórmula I são usados no tratamento de uma variedade de cânceres, incluindo (mas não se limitando) os seguintes:

- carcinoma, incluindo aquele da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer de pulmão de células pequenas, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cervix, tireóide, próstata e pele, incluindo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoiéticos da linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas e linfoma de Burkett;
- tumores hematopoiéticos da linhagem mielóide, incluindo leu-

cemias agudas e mielogênea crônica, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica;

- tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma;

5 - tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas; e

- outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, câncer folicular da tireóide e sarcoma de Kaposi.

10 Devido ao papel chave das quinases na regulação da proliferação celular em geral, inibidores podem atuar como agentes citostáticos reversíveis os quais podem ser usados no tratamento de qualquer processo doentio o qual se caracteriza por proliferação celular anormal, por exemplo, hiperplasia benigna de próstata, polipose adenomatosa familiar, neuro-
15 fibromatose, aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulonefrite, restenose após angioplastia ou cirurgia vascular, formação de cicatrizes hipertróficas, doença inflamatória do intestino, rejeição a transplante, choque endotóxico e infecções fúngicas.

Os compostos da Fórmula I podem induzir ou inibir a apoptose.

20 A resposta apoptótica é anormal em uma variedade de doenças humanas. Os compostos da Fórmula I, como moduladores de apoptose, serão úteis no tratamento de câncer (incluindo, mas não se limitando, àqueles tipos mencionados aqui acima), infecções virais (incluindo, mas não se limitando, a herpesvírus, poxvírus, vírus de Epstein-Barr, vírus Sindbis e adenovírus), prevenção de desenvolvimento de AIDS em indivíduos infectados pelo HIV, do-
25 enças auto-imunes (incluindo, mas não se limitando, a lupus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite auto-imune mediada, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino e diabetes mellitus auto-imune), distúrbios neurodegenerativos (incluindo, mas não se limitando, a mal de Alzheimer, demência relacionada à AIDS, mal de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebral),
30 síndromes mielodisplásicas, anemia aplásica, dano isquêmico associado a

enfartes do miocárdio, derrame e dano por reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças hepáticas toxina-induzidas ou álcool relacionadas, doenças hematológicas (incluindo, mas não se limitando, a anemia crônica e anemia aplásica), doenças degenerativas do sistema músculo-esquelético (incluindo, mas não se limitando, a osteoporoses e artrites), rino-sinusite aspirina-sensível, fibrose cística, esclerose múltipla, doença renal e dor devido ao câncer.

Os compostos da Fórmula I são especialmente usados no tratamento de tumores tendo uma alta incidência de atividade de tirosina quinase, tais como tumores de cólon, de pulmão e pancreáticos. Através da administração de uma composição (ou uma combinação) dos compostos da presente invenção, o desenvolvimento de tumores em um hospedeiro mamífero é reduzido.

Os compostos da Fórmula I podem também ser usados no tratamento de outras doenças que não câncer que possam estar associadas às vias de transdução de sinal que operam através de receptores do fator de crescimento, tais como VEGFR-2 e FGFR-1.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados com um veículo farmacêutico ou diluente para administração oral, intravenosa ou subcutânea. A composição farmacêutica pode ser formulada de uma maneira clássica usando-se veículos, diluentes e aditivos sólidos ou líquidos apropriados ao modo de administração desejado. Oralmente, os compostos podem ser administrados na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós e semelhantes. Os compostos podem também ser administrados como suspensões usando-se veículos apropriados a esse modo de administração. Os compostos podem ser administrados em uma faixa de dosagem de cerca de 0,05 a 300 mg/kg/dia, de preferência menos de 200 mg/kg/dia, em uma única dose ou divididos em 2 a 4 doses.

Ensaio Biológicos

Ensaio da Quinase de VEGFR-2 e FGFR-1:

	Reagentes	Concentração Final	
		VEGFR-2	FGFR-1
	<u>Solução de Estoque</u>		
5	Tris, pH de 7,0	20 mM	20 mM
	BSA, 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
	MnCl ₂ (1M)	15 mM	0,5 mM
	MgCl ₂ (1M)	-----	0,5 mM
	DTT (1M)	0,5 mM	0,5 mM
10	Estoque de enzima em glicerol a 10% (1 mg/ml)	7,5 ng/rxn	30 ng/rxn
	Poli glu/tyr (10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml
	ATP (1 mM)	2,5 µM	1,0 µM
	γ-ATP (10 µCi/µl)	0,5 µCi/ml	0,5 µCi/ml

As misturas de incubação empregadas para o ensaio de VEGFR-2 ou FGFR-1 contêm o substrato sintético poli glu/tyr, (4:1), ATP, ATP-γ-³³P e tampão contendo Mn⁺⁺ e/ou Mg⁺⁺, DTT, BSA e tampão de Tris. A reação é iniciada através da adição de enzima e, após 60 minutos em temperatura ambiente, é terminada através da adição de TCA a 30% em uma concentração final de TCA de 15%. Inibidores são compostos a 10 mM em DMSO a 100%. Os ensaios são preparados em um formiato com 96 cavidades em quadruplicata. Os compostos são diluídos a 1:500 em DMSO a 100% e, então, 1:10 em água para uma concentração final de DMSO de 10%. 10 µL são adicionados às fileiras B-H em um formiato com 96 cavidades DMSO a 10%. 20 µl de composto são adicionados à fileira A em uma concentração 5 vezes maior do que as condições de operação. Dez µL são transferidos para cada fileira, seguido por seis diluições em série com mistura e, na fileira F, 10 µL são descartados. A fileira G é um controle sem compostos e a fileira H é o controle sem composto e sem enzima. Enzima e substrato são distribuídos usando-se uma estação Tomtec Quadra.

As placas são cobertas com coberturas de placa aderentes, incubadas a 27°C durante 60 minutos e, então, precipitadas com TCA durante 20 minutos sobre gelo. O precipitado é transferido para microplacas UniFil-

ter-96, GF/C usando-se um coletor Tomtec ou Packard FilterMate. A atividade é determinada através da quantidade de radioatividade incorporada usando um Packard TopCount Microplate Scintillation Counter, seguindo pela adição de coquetel Microscint-20 em cada cavidade seca das microplacas UniFilter.

Os presentes compostos inibem as quinases de VEGFR-2 e FGFR-1 com valores de IC_{50} entre 0,001 a 10 μM . Compostos preferidos têm valores de IC_{50} menores do que 0,3 μM .

Esses compostos são seletivos contra as enzimas quinases de VEGFR-2 e FGFR-1. Eles têm atividade mínima contra HER-2, quinases de CDK, LCK e quinases de Src. A atividade contra essas quinases é $> 2 \mu M$.

Métodos de Preparação

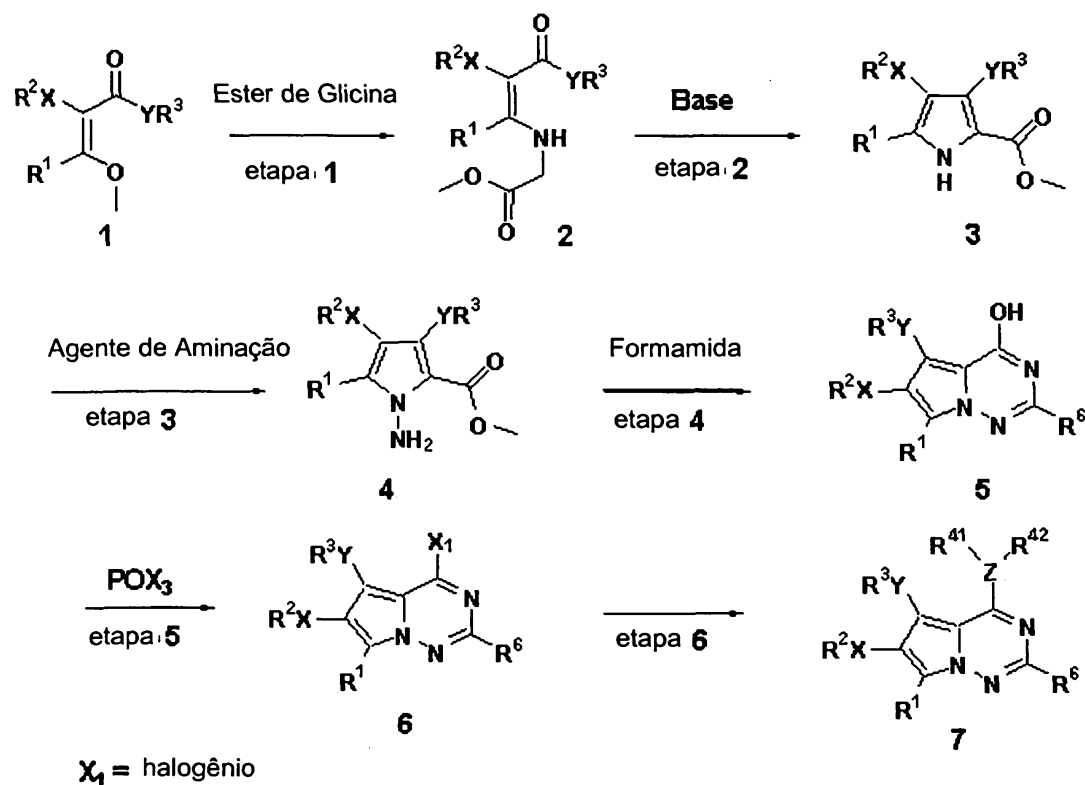
Determinados compostos da Fórmula I podem ser preparados de acordo com os esquemas a seguir e o conhecimento daqueles versados na técnica.

Todas as temperaturas estão em graus Celsius ($^{\circ}C$), a menos que de outro modo indicado. As purificações por HPLC em Fase Reversa Preparativa (RP) foram feitas sobre colunas de fase reversa (RP) C18 usando-se misturas de água/metanol com TFA a 0,1% como solução tampão. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados pelo menos através de RMN de prótons e LC/EM. Durante processamento das reações, o orgânico extraído foi seco sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$), a menos que de outro modo mencionado.

As seguintes abreviações são usadas para os reagentes comumente usados. NMM: N-metilmorfolina; DIBAL: hidreto de diisobutilalumínio; reagente BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(trimetilamino)fosfônio; DCE: dicloroetano; K_2CO_3 : carbonato de potássio; KOH: hidróxido de potássio; DCC: dicitclohexil carbodiimida; EDCI: hidrocloreto de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; TA: temperatura ambiente; HOBt: hidroxibenzotriazol; DCM: diclorometano; CbzCl: cloreto de clorobenzoíla; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzóico; $NaHCO_3$: bicarbonato de sódio; HCl: ácido clorídrico; TFA: ácido trifluoroacético; NH_4Cl : cloreto de amônio; Di-

PEA: diisopropilamina; Et₃N: trietilamina; Na₂SO₄: sulfato de sódio; DEAD: azodicarboxilato de dietila; DPPA: difenilfosforilazida; DMF: dimetil formamida; THF: tetrahidrofurano.

Esquema 1



5 Etapa 1

A primeira etapa é realizada através da reação de um malonato opcionalmente substituído (1), tal como onde XR^2 é um éster e YR^3 é metila, com um éster de glicina na presença de uma base suave a fim de se obter o composto 2.

10 Etapa 2

O Composto 2 do presente esquema pode, então, ser ciclizado na presença de uma base, tal como *tert*-butóxido de potássio, a fim de se obter o composto 3.

Etapa 3

15 O produto 3 do presente esquema é reagido com um reagente de amina\c{c}\~ao, tal como ácido hidroxilamina-O-sulfônico ou cloroamina, na

presença de uma base, tal como KOH ou hidreto de sódio, a fim de formar o produto 4.

Etapa 4

O composto 4 do presente esquema é ciclizado através de tratamento com formamida na presença de uma base, tal como metóxido de sódio em MeOH, com aquecimento, a fim de formar o produto 5 do Esquema 1.

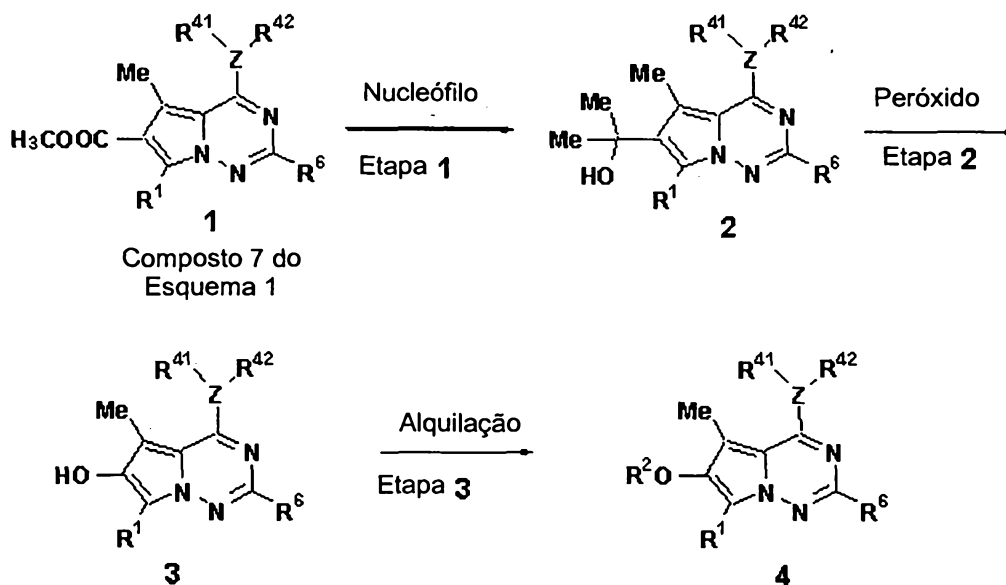
Etapa 5

O composto 5 do presente esquema é halogenado, por exemplo, com oxicloreto de fósforo em temperatura elevada, a fim de formar o produto 6 do Esquema 1.

Etapa 6

O composto 6 é reagido com uma amina, tal como uma anilina ou um fenol, em um solvente orgânico, tal como acetonitrilo ou DMF, a fim de formar o produto 7 do Esquema 1.

Esquema 2



Etapa 1

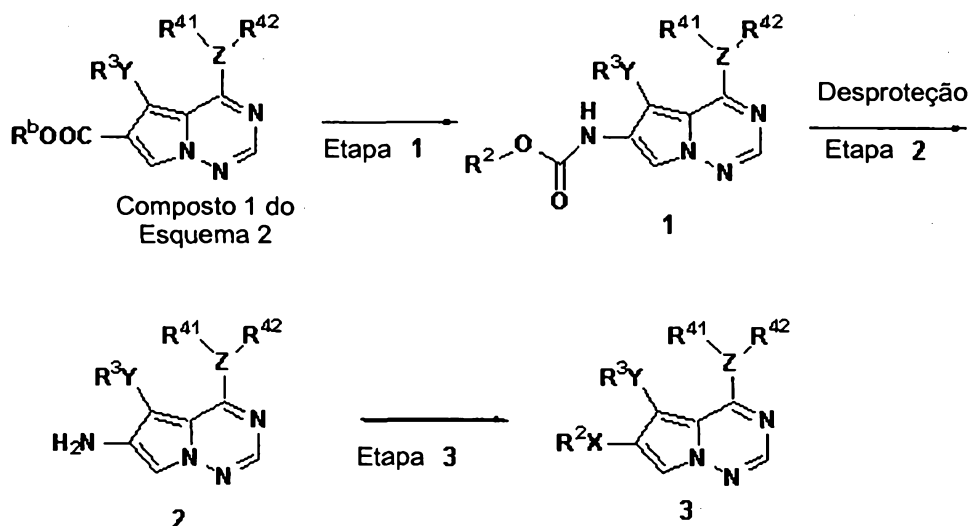
Um composto 7 do Esquema 1 em que YR^3 é um grupo alquila, tal como metila e grupo XR^2 é um éster, pode ser tratado com um nucleófilo, tal como brometo de metil magnésio ou cloreto de metil magnésio, em baixas temperaturas, a fim de proporcionar o composto 2 do Esquema 2.

Etapa 2

O composto 2 do presente esquema pode, então, ser tratado com um peróxido, tal como peróxido de hidrogênio ou perborato de sódio, na presença de um ácido Lewis, tal como trifluoreto de boro, em baixa temperatura, a fim de proporcionar o composto fenólico 3 do Esquema 2.

Etapa 3

Alquilação do grupo fenólico do composto 3 do presente esquema com um agente de alquilação, tal como bromoetano, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, proporcionará o composto 4 do Esquema 2. Alternativamente, o composto 3 pode ser tratado com um álcool sob condições de Mitsunobu onde, no composto 3 e um álcool são agitados na presença de trifenil fosfina e DEAD a fim de se obter o composto 4 do Esquema 2.

Esquema 3

Onde $X = NR^{10}, NR^{11}CO, NR^{12}CONR^{13}, NR^{14}COO, NR^{15}SO_2, NR^{16}SO_2NR^{17}$, conforme descritos aqui antes

15 Etapa 1

O Composto 1 do Esquema 2 é convertido ao ácido carboxílico através de tratamento com uma base, tal como KOH aquosa. O presente ácido sofre reestruturação de Curtius através de tratamento com azida de difenil fosforila na presença de um álcool, tal como álcool benzílico, em um

solvente orgânico, tal como 1,4-dioxano, a fim de proporcionar o composto 1 do presente esquema.

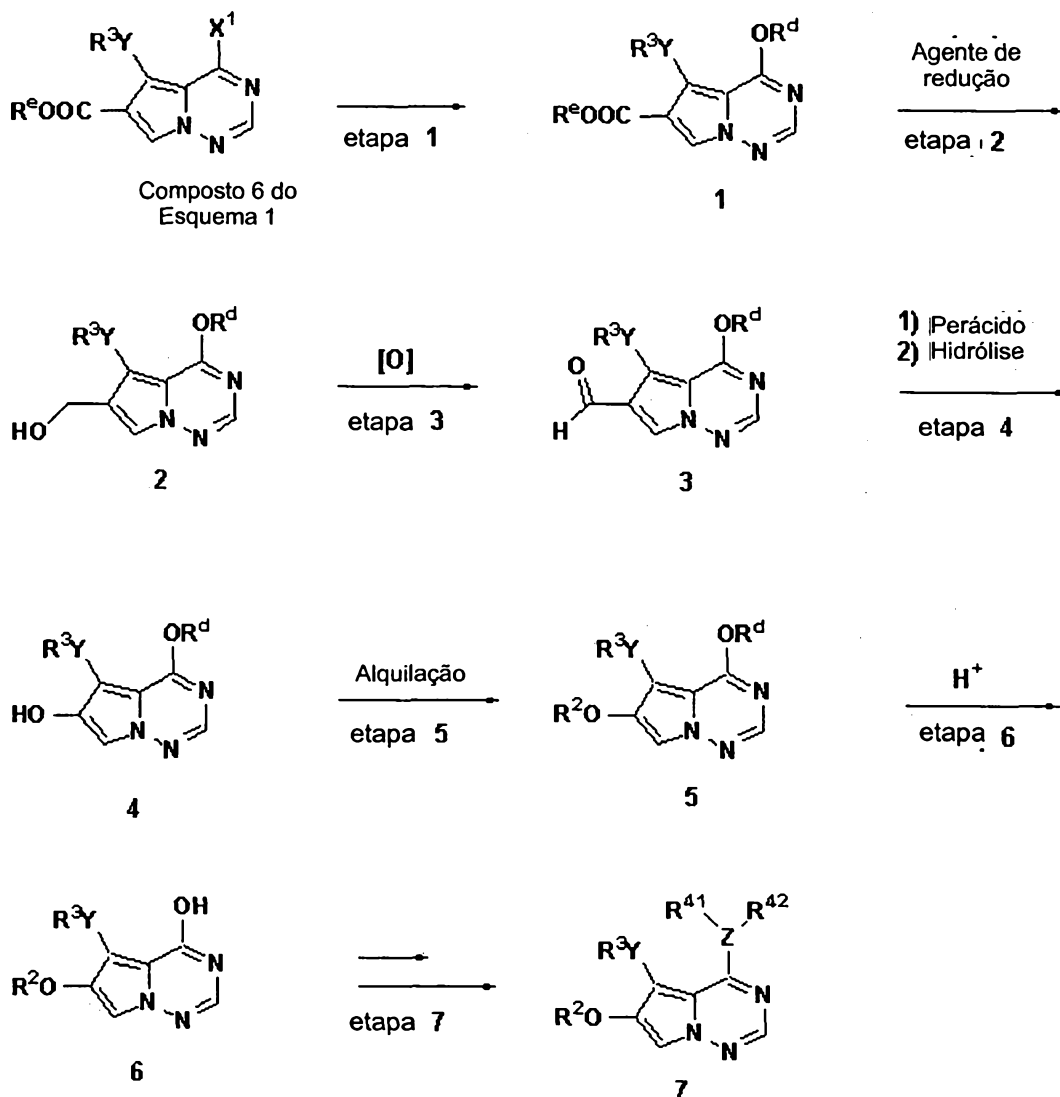
Etapa 2

- 5 Desproteção do grupo carbamato é obtida, quando opcionalmente protegido por grupos tais como carbobenzilóxi (Cbz), através de hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio, a fim de proporcionar o composto 2 do presente esquema.

Etapa 3

- 10 O grupo amina do composto 2 do presente esquema é acilado, por exemplo, através de tratamento com um ácido carboxílico na presença de um agente de acoplamento, tal como DCC ou é sulfonilado, por exemplo, através de tratamento com um cloreto de sulfonila. Alternativamente, o grupo amina do composto 2 do presente esquema é alquilado com haletos de alquila ou sofre aminação redutiva com aldeídos na presença de um agente de
- 15 redução, tal como cianoborohidreto de sódio ou borohidreto de sódio.

Esquema 4



X^1 = halogênio

$R^d = R^e = R^6$ descritos aqui antes

Etapa 1

O Composto 6 do Esquema 1 é convertido em um éter (eterificado) na posição 4, por exemplo, através de tratamento com um ânion de fenóxido ou metóxido.

Etapa 2

Redução com um agente redutor, tal como hidreto de diisobutí-lumínio (DIBAL), em um solvente orgânico, tal como tolueno, proporciona o álcool 2 do presente esquema.

Etapa 3

Oxidação do álcool é obtida através de tratamento do composto 2 do presente esquema, por exemplo, com dióxido de manganês (MnO_2) em uma temperatura elevada em um solvente orgânico, tal como tolueno.

5 Etapa 4

Tratamento do composto 3 do presente esquema com um oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzóico (m-CPBA), em um solvente orgânico, tal como diclorometano (DCM), seguido por hidrólise aquosa com uma base, tal como bicarbonato de potássio, proporciona o composto de hidroxila

10 4.

Etapa 5

Alquilação do grupo fenol no composto 4 com um agente eletrofílico, tal como iodometano, na presença de uma base, tal como NaH, de 0°C a 100°C , proporciona o composto 5.

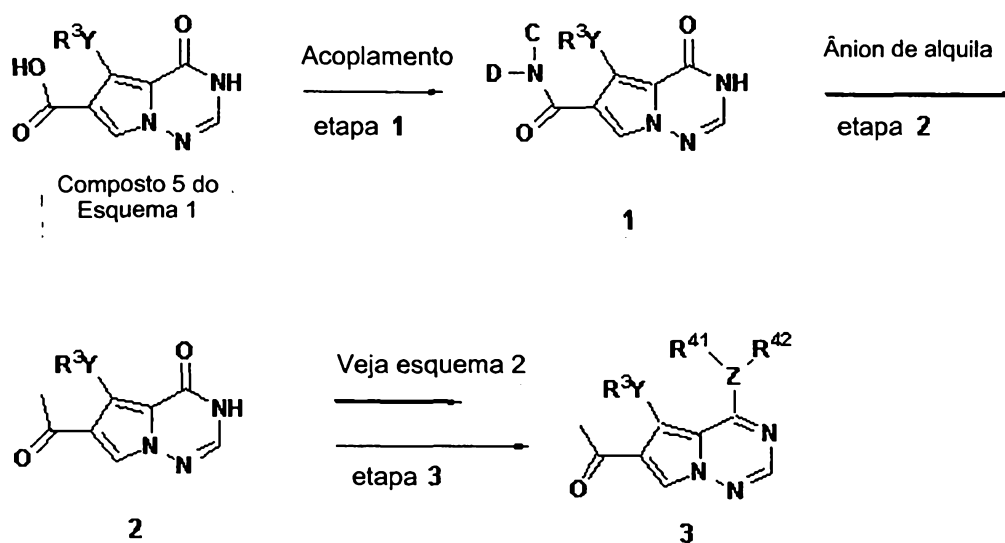
15 Etapa 6

Hidrólise do composto 5 do presente esquema é obtida através de tratamento com um ácido, tal como HCl aquoso, em uma temperatura elevada, a fim de proporcionar o composto 6.

Etapa 7

20 O Composto 6 do presente esquema é convertido ao composto 7 usando procedimentos análogos àqueles descritos no Esquema 1.

Esquema 5



C, D = Me, OMe, NHNH₂, H, independentemente

Etapa 1

O Composto 5 do Esquema 1 no qual XR^2 = ácido carboxílico, pode ser tratado com uma amina tal como amônia, *N,O*-dimetilhidróxi amina ou hidrazina substituída na presença de um agente de acoplamento, tal como diciclohexilcarbodimida (DCC), a fim de se obter o composto 1 como uma amida ou uma hidrazida.

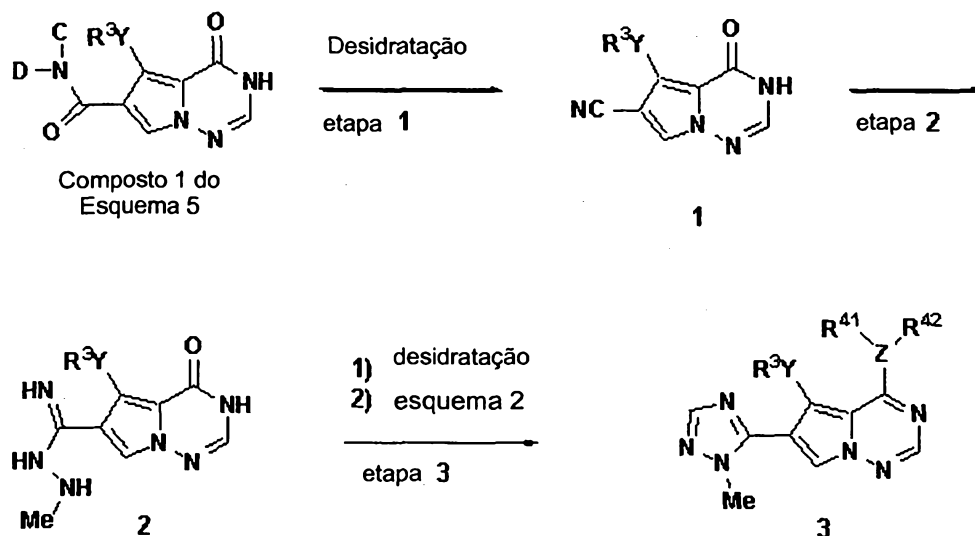
Etapa 2

Quando a amina usada na Etapa 1 é *N,O*-dimetilhidróxi amina, o composto resultante pode ser tratado com um agente de alquilação, tal como metilítio, a fim de obter o composto 2.

Etapa 3

O Composto 2 do presente esquema, então, pode ser convertido ao composto 3 conforme descrito no Esquema 1.

Esquema 6



C, D = Me, OMe, NHNH₂, H, independentemente

Etapa 1

Quando a amina usada na Etapa 1 do Esquema 5 é amônia, o composto resultante pode ser tratado com um agente de desidratação, tal como oxicloreto de fósforo, a fim de se obter o composto 1.

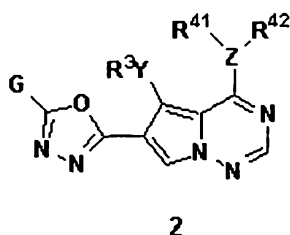
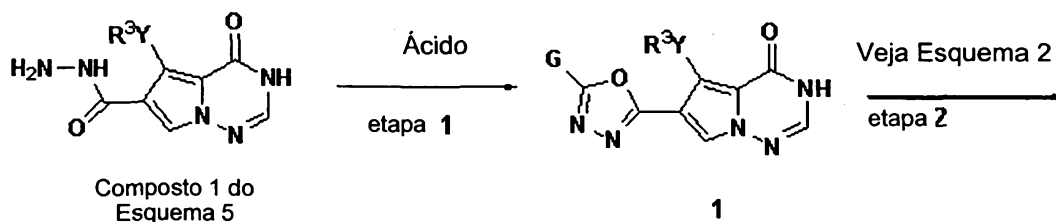
Etapa 2

O composto 1 do presente esquema pode, então, ser tratado com um ácido forte, tal como ácido sulfúrico em um álcool, tal como etanol, a fim de se obter um imidato o qual, então, pode ser tratado com uma hidrazina substituída, tal como metilhidrazina, a fim de se obter o composto 2.

Etapa 3

O composto 2 do presente esquema pode, então, ser tratado com um agente de desidratação, tal como oxicloreto de fósforo, a fim de se obter um cloroimidato intermediário o qual, quando tratado adicionalmente com uma anilina ou fenol apropriados, pode proporcionar o composto 3 do presente esquema como descrito no esquema 1.

Esquema 7



G = metila substituída ou metileno ou nitrogênio substituído enxofre substituído, etc.

Etapa 1

Quando a amina usada na Etapa 1 do Esquema 5 é hidrazina, o composto resultante pode ser tratado com um ácido, tal como ácido difluoroacético, na presença de um agente de desidratação, tal como oxiclreto de fósforo ou um éster acetimídico substituído ou cloreto de fosgeno imidínio, fim de se obter o composto 1.

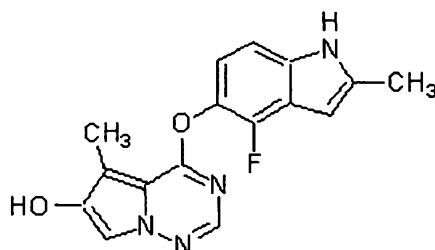
Etapa 2

O composto 1 pode ser, então, convertido ao composto 2 conforme descrito antes no Esquema 2.

Além disso, outros compostos da Fórmula I podem ser preparados usando-se procedimentos geralmente conhecidos por aqueles versados na técnica. Em particular, os exemplos a seguir proporcionam métodos adicionais para o preparação dos compostos da presente invenção.

A invenção será ainda descrita por meio dos exemplos de processamento a seguir, os quais são concretizações preferidas da invenção. Esses exemplos são ilustrativos, ao invés de limitativos, e deve ser compreendido que existem outras concretizações que caem dentro do espírito e escopo da invenção, conforme definido pelas reivindicações em anexo.

Exemplo 1



4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ol

A. Etil éster de ácido 4-Cloro-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina-6-carboxílico

5 Uma mistura de etil éster de ácido 4-hidróxi-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina-6-carboxílico (60,0 g, 271,2 mmoles, para a preparação veja WO 0071129), oxiclreto de fósforo (30,3 mL, 325,4 mmoles) e diisopropiletil amina (37,7 mL, 217 mmoles) em tolueno (800 mL) foi aquecida até refluxo sob argônio durante 18 horas e, então, esfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sobre um evaporador rotatório e o resíduo foi diluído com diclorometano (1000 mL) e solução gelada de bicarbonato de sódio (300 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura gelada (300 mL), seca e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com diclorometano a fim de proporcionar o composto desejado (64.8 g, 99%) como um sólido amarelo.

B. Etil éster de ácido 4-Etóxi-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina-6-carboxílico

20 A uma solução do composto A do presente exemplo (23 g, 96 mmoles) em tetrahidrofurano (0,6 L) sob argônio a 0°C foi adicionado etóxido de sódio em etanol (21% peso/peso, 43 mL, 115,2 mmoles) gota a gota durante 20 minutos. A reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, diluída com acetato de etila e lavada com solução de cloreto de amônio e salmoura. A 25 camada orgânica foi seca, concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com diclorometano seguido por acetato de etila em hexano a 50% a fim de proporcionar o composto desejado

(23,5 g, 98%) como um sólido branco. LC/EM: (M+H)⁺ = 250,17

C. 2-(4-Etóxi-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-il)-propan-2-ol

A uma solução do composto B do presente exemplo em THF (2,5 L) a 0°C foi lentamente adicionado brometo de metil magnésio (3M em Et₂O, 360 mL, 1,08 mol) com um funil de adição. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente, quando do que a agitação foi continuada durante 4 horas. A reação foi resfriada com solução de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio e seca a fim de proporcionar o composto desejado (78 g, 100%) como um sólido amarelo. LC/EM: (M+H)⁺ = 236,1

D. 4-Etóxi-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ol

Uma mistura de peróxido de hidrogênio (30%, 10,3 mL, 178,5 mmoles) e dietil eterato de trifluoreto de boro (271,4 mL, 2,14 moles) foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Ela foi, então, esfriada para -20°C e uma solução do Composto C do presente exemplo (30 g, 129,5 mmoles) em diclorometano (1,45 L) a -15°C foi adicionada. A mistura de reação atingiu -3°C e, então, foi esfriada para -40°C. À presente mistura foi adicionada uma solução saturada de sulfito de sódio com agitação. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila, seca e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar o Composto D (26 g, 76%). LC/EM: (M+H)⁺ = 194,2

E. 6-Benzilóxi-4-etóxi-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

A mistura do composto D do presente exemplo (1 g, 5,2 mmoles), brometo de benzila (0,62 mL, 5,2 mmoles) e carbonato de potássio (2,1 g, 15,5 mmoles) em dimetilformamida (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, solução de cloreto de lítio a 10% e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar o Composto E (1 g) como sólido amarelo o qual foi usado sem outra purificação na próxima etapa.

F. 6-Benzilóxi-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-ol

O composto E do presente exemplo (90 g, bruto) em HCl a 1N (600 mL) e etanol (800 mL) foi aquecida até refluxo durante 4 horas. Um só-

lido se precipitou, o qual foi coletado através de filtração, lavado com uma mistura de solvente (água /etanol/ metanol = 4/4/2) e seco a fim de proporcionar um sólido acinzentado, o qual foi lavado com diclorometano a fim de proporcionar o Composto F (65g) como um sólido branco. LC/EM: (M+H)⁺ =

5 256,2

G. 6-Benzilóxi-4-cloro-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

A mistura do composto F do presente exemplo (10 g, 39,2 mmoles), oxicloreto de fósforo (4,4 mL, 47,1 mmoles) e diisopropiletil amina (5,5 mL, 31,4 mmoles) em tolueno (150 mL) foi agitada a 85°C durante 2
10 horas e , então, mais oxicloreto de fósforo (1,1 mL, 11,8 mmoles) foi adicionado. Após 2 horas, mais oxicloreto de fósforo (1,1 mL, 11,8 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi continuamente agitada a 85°C durante 1 hora e, então, concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com solução gelada de bicarbonato de sódio, seco e concentrado *in va-*
15 *cuo*. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com diclorometano a fim de proporcionar o Composto G (9,9 g, 93%) como um sólido amarelo.

H. 6-Benzilóxi-4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1f] [1,2,4]triazina

20 Uma solução de 4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ol (6,47 g, 39,2 mmoles, para preparação veja abaixo) em dimetilformamida (100 mL) foi desgaseificada com argônio e, então, esfriada para -20°C. Hidreto de sódio (60% em óleo, 1,57 g, 39,2 mmoles) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi deixada aquecer para 0°C com agitação durante 30 minutos, esfriada novamente para -20°C e uma solução do Composto G do presente
25 exemplo em dimetilformamida (100 mL) foi adicionada em uma porção. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura foi acidificada com HCl a 1N (200 mL), diluída com acetato de etila (1,8 L) e lavada com uma solução de cloreto de lítio a 10% (0,4 L x 2), solução de
30 NaOH a 1N (0,3 L x 2), tampão (pH = 2, 200 mL) e solução de NaCl (0,4 L). A camada orgânica foi seca e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar o Composto H (15 g, 95%) como um sólido castanho. LC/EM: (M+H)⁺ = 403,1

I. 4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*]
[1,2,4]triazin-6-ol

Uma mistura do Composto H do presente exemplo (15 g, 37,3 mmoles), formato de amônio (12 g, 190 mmoles) e Pd/C (10%, 1,5 g) em dimetilformamida (100 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 2 ho-
5 ras. A mistura foi filtrada através de Celite® e o filtrado foi diluído com ace-
tato de etila e lavado sucessivamente com solução de cloreto de lítio a 10% (2x), solução de bicarbonato de sódio a 5% (2x) e salmoura. A camada or-
gânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar um
10 sólido marrom claro, o qual foi lavado com diclorometano a fim de proporcio-
nar o composto do título (7,8 g, 64%) como um sólido esbranquiçado. EM:
[M+H]⁺ = 313,2. ¹HRMN (CDCl₃): δ 2,44 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 6,31 (s, 1H),
6,95 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

O Exemplo 1 também pode ser preparado através da via alter-
15 nativa descrita abaixo.

A-1. Etil éster de ácido 4-Cloro-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina-6-
carboxílico

Um reator de 10 L foi carregado com etil éster de ácido 4-hidróxi-
5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina-6-carboxílico (155,1 g, 0,70 mol) e tolueno
20 (2,7 L). Oxicloreto de fósforo (128,8 g, 78 mL, 0,84 mol) foi , então, adiciona-
do, seguido pela adição de diisopropiletilamina (94,2 g, 127 mL, 0,70 mol). A
mistura de reação foi agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente e,
então, aquecida até refluxo durante 20 horas. Análise por HPLC indicou
desaparecimento completo do material de iniciação. A mistura de reação foi,
25 então, esfriada para 0°C e solução gelada de K₂HPO₄ (527 g em 2,4 L de
água) foi adicionada em uma taxa para manter a temperatura interna da
mistura de reação abaixo de 5°C. O pH final da mistura era de 8. A mistura
foi, então, agitada entre 0°C a 5°C durante 20 minutos e, então, em tempe-
ratura ambiente durante 1 hora. A fase orgânica foi separada e lavada com
30 solução de K₂HPO₄ (85 g em 405 mL de água) e água (345 mL) e, então,
filtrada e concentrada *in vacuo* até que sólidos amarelos começassem a se
precipitar. Dimetilformamida (1 L) foi adicionada e o tolueno restante foi re-

movido *in vacuo* (temperatura do banho = 38°C, pressão = 9 Torr). Após concentração, aproximadamente 4% de tolueno eram observáveis por HPLC.

J. Etil éster de ácido 4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina-6-carboxílico

O resíduo da etapa A-1 anterior foi transferido para um reator de 10 L e dimetilformamida (1,1 L) foi adicionada, seguido por K₂CO₃ (276 g, 2,1 moles) e 4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ol (109,5 g, 0,70 mol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e, então, esfriada para 0°C. Água (2,0 L) e acetato de etila (2 L) foram adicionados em uma taxa de modo a manter a temperatura interna abaixo de 20°C. As fases foram, então, separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 L). Os extratos orgânicos combinados foram, então, lavados com água (2 L), LiCl aquoso a 10% (2 L) e água (2 L). Tolueno (1 L) foi, então, adicionado e os extratos orgânicos foram concentrados *in vacuo*. Mais tolueno (500 mL) foi adicionado e a mistura foi reconcentrada *in vacuo*. LC/EM: (M+H)⁺ = 369,4. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,41 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,39 (q, 2H, J = 7,15 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,90 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

K. 2-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol

O resíduo da etapa anterior (etapa J) foi transferido para um reator de 10 L e tolueno o bastante foi adicionado a fim de proporcionar a volume de reação total de 1,1 L. THF (1,1 L) foi, então, adicionado, seguido pela adição de LiCl (140 g) e a mistura de reação foi esfriada para 0°C. Brometo de metil magnésio [1,4 M em tolueno, THF (75:25), 2,1 L, 2,8 moles] foi, então, adicionado em uma taxa de modo a manter a temperatura interna abaixo de 5°C. O tempo total de adição foi de aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante mais 2 horas e, então, aquecida para 15°C durante 3 horas, tempo no qual 5% do material de iniciação ainda era observável através de HPLC. A mistura de reação foi, então, esfriada para 5°C e mais 100 mL de brometo de metil magnésio foram adicionados e

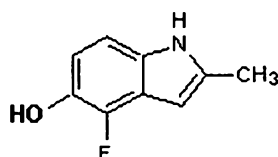
a mistura foi agitada durante mais 1,5 horas. Acetato de etila (1,5 L) e uma solução de NH_4Cl a 15% (3,2 L) foram, então, adicionados de modo a manter a temperatura interna abaixo de 5°C . As camadas foram, então, separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NH_4Cl a 15% (2 x 2 L) e água (2 x 2 L) e, então, concentradas *in vacuo* a fim de proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo amorfo. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano (5 L) usando a água de banho ($T = 37^\circ\text{C}$) para auxiliar na dissolução. A solução foi, então, passada através de uma almofada curta de sílica-gel (400 g) e a almofada foi lavada com diclorometano (7 L) e acetato de etila/diclorometano a 5% (1,2 L). O filtrado foi evaporado a fim de proporcionar um sólido esbranquiçado ao qual acetato de etila (1,2 L) foi adicionado. A pasta fluida resultante foi transferida para um reator de 10 L e uma solução transparente foi obtida após agitação durante 2 horas a 50°C . A solução foi, então, esfriada para a temperatura ambiente e um sólido branco se precipitou. Heptano (2,6 L) foi, então, adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Os sólidos resultantes foram filtrados, lavados com heptano (1 L) e secos sob pressão reduzida a 50°C durante 24 horas. 2-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol foi obtido como um sólido branco (186 g, 75% em 3 etapas). LC/EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,4$
I-1. 4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-ol

A uma solução de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (120 mL, 0,948 mol) em diclorometano (200 mL) a 0°C foi adicionado H_2O_2 (solução aquosa a 50%, 4,6 mL, 0,0790 mol). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e, então, esfriada para -20°C . Em um frasco separado, 2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol da etapa anterior (20 g, 0,0564 mol) foi dissolvido em diclorometano (400 mL) usando-se calor indireto a fim de se obter dissolução completa. A presente solução foi, então, adicionada rapidamente via uma cânula (tempo de adição = 20 minutos) à solução de peróxido. A temperatura de reação durante a adição

estava entre -15°C e -25°C . Após a adição estar completa, a temperatura da reação foi elevada para -15°C e mantida nessa temperatura durante mais 40 minutos. A mistura de reação foi resfriada através da adição de Na_2SO_3 (200 mL, solução aquosa a 20%) e etanolamina (solução aquosa a 33%, 300 mL). Ambos os reagentes foram adicionados em uma taxa de modo a manter a temperatura interna abaixo de 0°C . O banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas e, então, entornada em um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (100 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com ácido cítrico aquoso a 5% (100 mL), NaHCO_3 aquoso a 10% (100 mL), água (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL) e, então, secas, filtradas e concentradas *in vacuo* a fim de proporcionar uma espuma laranja. O material bruto foi carregado sobre uma coluna Florisil[®] usando-se tetrahydrofurano como o solvente de carregamento e a coluna foi eluída com heptano/acetato de etila a 30%. As frações contendo o produto desejado foram coletadas e concentradas *in vacuo* e, então, recristalizadas a partir de acetato de etila/heptano. Os sólidos foram coletados e lavados com heptano a fim de proporcionar 9,1 g (52%) do produto desejado como um sólido esbranquiçado. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e purificado sobre sílica-gel usando heptano/acetato de etila a 40% como o eluente a fim de proporcionar mais 2,5 g (14%) do produto desejado. O rendimento total de 4-(4-flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ol foi de (11,6 g, 66%).

HPLC em Fase Reversa: 3,75 minutos (coluna YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, metanol aquoso a 10-90% durante 4 minutos contendo ácido fosfórico a 0,2%, 4 mL/minuto, monitoramento a 220 nm). LC/EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 313,2$

Preparação de 4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ol



L. 1-(2,3-Difluór-6-nitrofenil)-propan-2-ona

Um reator de 10 litros foi carregado com *terc*-butóxido de potás-

sio (570,6 g, 5,082 moles) e tetrahidrofurano (2 L). agitação "overhead" foi iniciada e a suspensão resultante foi esfriada para 11°C antes que acetato de etila (668 mL, 5,082 moles) fosse adicionado. A adição de acetato de etila requereu 1 hora e um exoterma foi observado. A taxa de adição foi controlada de modo que a temperatura interna do reator não excedesse 25°C. A mistura resultante se tornou homogênea e era de uma cor amarelo claro. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi esfriada entre 10°C e 15°C e, então, 1,2,3-trifluoronitrobenzeno (260 mL, 600 g, 2,259 moles) foi adicionado gota a gota como uma solução em tetrahidrofurano (1 L). A adição requereu 35 minutos e um exoterma foi observado. A taxa de adição foi controlada de modo que uma temperatura interna de 21°C não fosse excedida. Após a adição estar completa, a mistura de reação marrom resultante foi aquecida para a TA e agitada durante 2,5 horas, tempo no qual análise por LC indicou conversão de 100% sem vestígio de 1,2,3-trifluoronitrobenzeno restante. A mistura de reação foi esfriada novamente para 15°C e 3 L de HCl a 1N foram lentamente adicionados durante 15 minutos e a solução marrom se tornou eventualmente uma solução amarelo claro. O pH da fase aquosa era um pH de ~ 4. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 1 L) e os extratos do combinado orgânico foram lavados com salmoura (1 L) e concentrados *in vacuo* a fim de proporcionar um óleo laranja.

O óleo obtido foi carregado em um reator de 10 L e dissolvido em ácido acético glacial (1 L). Ácido sulfúrico (conc., 1 L) foi , então, adicionado e uma vigorosa evolução de gás foi observada, além de um ligeiro exoterma. Agitação mecânica foi iniciada e a mistura de reação foi aquecida para 70°C durante 3 horas, após o que análise por LC indicou conversão de 100%. A mistura de reação foi esfriada para entre 15°C a 20°C e acetato de etila (3 L) foi adicionado, seguido pela adição de água (6 L). Nenhuma interface visível era observável. Sete litros da fase aquosa foram separados e, então, extraídos com acetato de etila (2 x 2 L). Nesse momento, uma interface visível era observável. Os extratos do combinado orgânico foram lavados com NaOH a 1N (6 x 1 L) (o pH da fase aquosa era de 6,6) e salmoura (3 x 1

L). Os extratos orgânicos marrons foram concentrados sob pressão reduzida (temperatura do banho de 35°C, 36 torr) durante ~10 horas a fim de proporcionar 569 g do composto desejado como um óleo marrom bruto, o qual era 82% AP por HPLC. Acetato de etila residual era de 3% por GC. KF: 0,25%.

5 ¹H e ¹³C RMN reportaram dados equivalentes. Impureza principal: regioisômero para.

M. Uma mistura de 1-(2,3-difluor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (183 g) e carbonato de potássio (100 g) em metanol (1 L) foi aquecida em refluxo durante 3 h. A mistura de reação foi, então, esfriada e concentrada *in vacuo* para remover a maioria do metanol. O resíduo foi diluído com acetato de etila (1 L), filtrado e lavado com água. A camada aquosa separada foi neutralizada com HCl a 2N e extraída com acetato de etila (2 x 500 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar um sólido marrom. O sólido foi triturado com dietil éter e filtrado a fim de proporcionar 1-(2-flúor-3-metóxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (121 g, 71%) como um sólido amarelo. LC/EM: (M+H)⁺ = 228,2.

N. Uma mistura de 1-(2-flúor-3-metóxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona da etapa anterior (454 mg, 21 mmoles) e cloreto de piridínio (0,9 g, 7,8 mmoles) foi agitada a 180°C durante 75 minutos. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente, diluída com HCl a 1N (3 mL) e acetato de etila (10 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (2x), seco e concentrado *in vacuo* a fim de proporcionar 1-(2-flúor-3-hidróxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (410 mg, 96 %) como um sólido cinza, o qual foi usado sem outra purificação na próxima etapa. LC/EM: (M+H)⁺ = 214. ¹HRMN (CDCl₃): δ 2,37 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 9,35 Hz).

O. 1-(2-flúor-3-hidróxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona da etapa anterior (50 g, 0,234 mol) foi adicionada a um frasco de fundo redondo de 2 litros. Água (1 L) foi adicionada e a suspensão amarela foi agitada em TA. Ditionita de sódio (225 g, 5,5 eq.) foi adicionada em uma porção e a mistura de reação foi agitada e mantida a < 30°C até que análise por HPLC não indicasse material de iniciação restante (tipicamente, menos de 1 hora). Quando de

término, a mistura de reação foi esfriada para 0°C e o produto sólido castanho foi coletado através de filtração a vácuo. O produto úmido foi seco a < 50°C sob vácuo a fim de proporcionar 4-flúor-2-metil-1H-indol-5-ol (31,4 g, rendimento de 81%), o qual foi isolado como um pó cristalino castanho. O material tinha uma pureza por HPLC de >99,8. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,8 (s, 1H), 6,9-6,7 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 4,7 (s, 1H), 2,4 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 145,7, 143,4, 137,5, 136,7, 134,4, 120,1, 112,7, 106,8, 95,4, 13,3.

Também, 1-(2,3-diflúor-6-nitrofenil)-propan-2-ona poderia ser convertida ao composto do título através de uma via alternativa, conforme descrito abaixo.

P. 1-(3-Benzilóxi-2-flúor-6-nitro-fenil)-propan-2-ona

A uma solução de 1-(2,3-diflúor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (2,5 g, pureza de 82% através de análise por HPLC, 9,54 mmoles) foram adicionados álcool benzílico (2,5 mL) e LiOH•H₂O (1,07 g, 25,58 mmoles). A mistura de reação foi, então, aquecida para 100-110°C e agitada durante 4 horas até que análise por HPLC indicasse reação completa. Após esfriar para a TA, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (18 mL) e neutralizada para um pH de 6-7 com HCl a 1N. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura e coletadas. Com agitação, heptano (30-25 mL) foi adicionado à solução orgânica, quando do que cristalização foi iniciada. A pasta fluida resultante foi esfriada para 0-5°C e agitada durante mais 1 hora. A pasta foi, então, filtrada e o bolo no filtro foi lavado com heptano. Os sólidos marrons amarelados foram, então, secos *in vacuo* a 50°C durante 12-15 horas a fim de proporcionar 1,6 g do composto desejado, o qual era 95% puro através de análises por HPLC. Método de HPLC: Coluna: YMC Pack Ciano de 3 um, 4,6 x 50 mm; Solvente A: TFA a 0,05% em MeOH: Água (20:80), Solvente B: TFA a 0,05% em MeOH: água (20:80), Comprimento de Onda: 254 nm; Taxa de Fluxo: 3 mL/minutos. Tempo de Gradiente: 3 minutos. % Final de B: 100; Manutenção Inicial: 0,5 minutos. % Inicial de B: 0. Tempos típicos de retenção: SM, 1,2 minutos; Produto 2,2-2,3 minutos.

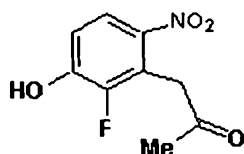
Q. 4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ol

A uma solução do composto P da etapa anterior (20,00 g, 66,0 3,30 mmoles) em metanol sob uma atmosfera de nitrogênio (300 mL) em temperatura ambiente na ausência de luz, foram adicionados Pd/C a 10% (2,0 g) e formato de amônio (60,0 g, 0,95 mol). A mistura de reação foi agitada durante 3,5 horas e, então, diluída com acetato de etila (200 mL) e filtrada através de uma almofada de Celite®/sílica-gel. O resíduo pode, então, ser purificado através de um dos seguintes métodos:

Após concentração *in vacuo*, o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia eluindo com hexano/acetato de etila a 30% a fim de proporcionar (7,32 g, 67%) do composto desejado como um sólido branco após trituração com diclorometano/hexanos.

Após concentração *in vacuo*, o resíduo foi dissolvido em diclorometano e passado através de uma almofada de sílica-gel lavando com diclorometano. O filtrado foi concentrado *in vacuo* a fim de proporcionar (6,66 g, 61%) do composto do título como um sólido branco.

1-(3-Benzilóxi-2-flúor-6-nitro-fenil)-propan-2-ona pode também ser convertida a 1-(2-flúor-3-hidróxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona através de um dos dois métodos alternativos a seguir.



1-(2-flúor-3-hidróxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona

Método R-1: A uma solução de 1-(3-benzilóxi-2-flúor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (3,03 g, 10 mmoles) em anidreto acético (5 mL) e ácido acético (5 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado ácido hidrobromico (solução aquosa a 48%, 3 mL). Após adição, a reação foi aquecida para 100°C durante 30 minutos e, então, esfriada para a temperatura ambiente. À presente mistura foram adicionados 10 mL de hexano com agitação. A solução foi decantada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila (50 mL) e lavado com salmoura (3 x 20 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar 1-(2-flúor-3-hidróxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (1,70 g, 80%) como um sólido marrom, o qual foi usado na próxima etapa sem

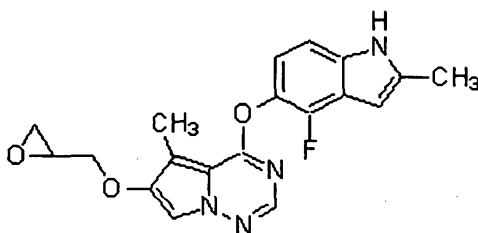
outra purificação. LC/EM: $(M+H)^+ = 213,2$

Método R-2: Uma mistura de 1-(3-benzilóxi-2-flúor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (65,0 g, 0,214 mol) e cloreto de piridínio (60,74 g, 0,526 mol) foi agitada a 180°C durante 1 hora. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, diluída com HCl a 3N (100 mL) e acetato de etila (500 mL) e filtrada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2X) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas através de uma almofada de sílica-gel e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi descolorizado com carvão em metanol, filtrado e concentrado *in vacuo* a fim de proporcionar 1-(2-flúor-3-hidróxi-6-nitrofenil)-propan-2-ona (37 g, 81%) como um sólido marrom. LC/EM: $(M+H)^+ = 213,2$

Alternativamente, 1-(3-benzilóxi-2-flúor-6-nitrofenil)-propan-2-ona pode ser ciclizada em 5-benzilóxi-4-flúor-2-metil-1*H*-indol conforme descrito abaixo a qual pode, então, ser desbenzilada conforme descrito antes.

S. Uma mistura de 1-(3-benzilóxi-2-flúor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (9,09 g, 30 mmoles) e níquel de Raney (~ 5 g) em metanol (100 mL) foi aquecida para 40°C e, então, uma solução de hidrazina em metanol (15 mL) foi adicionada gota a gota com agitação vigorosa durante um período de 30 minutos. Após refluxo durante 1 hora, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto foi passado através de uma almofada de sílica-gel eluindo com diclorometano e concentrado *in vacuo* a fim de proporcionar 5-benzilóxi-4-flúor-2-metil-1*H*-indol (6,1 g, 80%) como um óleo amarelado. LC/EM: $(M+H)^+ = 256,3^+$.

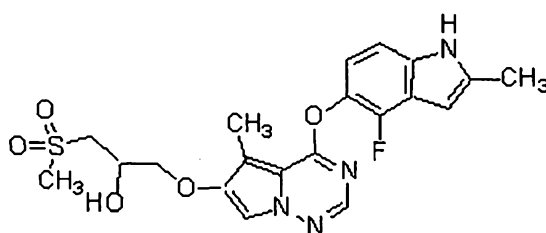
Exemplo 2



4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-oxiranilmetoxipirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

- Uma mistura de 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-ol (Exemplo 1), (200 mg, 0,64 mmol), epiclo-
 rohidrina (297 mg, 3,21 mmoles) e carbonato de potássio (445 mg, 3,21
 5 mmoles) em DMF (1 ml) foi agitada a 50°C durante 6 horas. Após resfriar
 para a TA e concentração *in vácuo*, o material bruto foi purificado por meio
 de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a
 50% a fim de proporcionar o composto do título (190 mg, 81%) como um
 sólido amarelado. EM: (M+H)⁺ = 369.

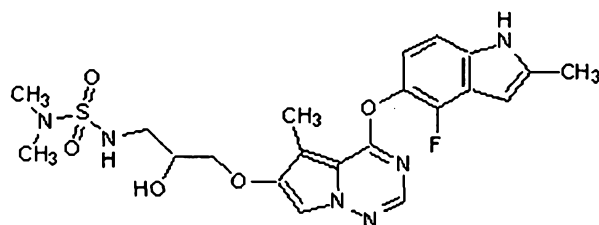
Exemplo 3



- 10 1-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
 ilóxi]-3-metanossulfonil-propan-2-ol

- Uma mistura do Exemplo 2 (10 mg, 0,027 mmoles) e metano-
 sulfonato de sódio (120 mg, 85%, 1,0 mmol) em DMSO foi aquecida para
 105°C durante 1 hora. A mistura foi concentrada e purificada por meio de
 15 cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila em metanol a 5%
 a fim de proporcionar o composto do título (5,5 mg, 45%) como um sólido
 branco. EM: (M+H)⁺ = 449,3

Exemplo 4



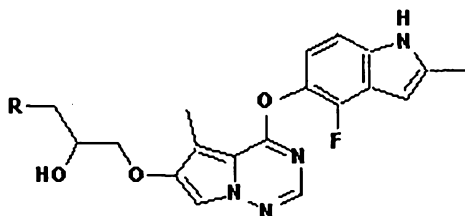
- 1-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-
 20 ilóxi]-4-(dimetilamino-sulfonil)aminobutan-2-ol

Uma mistura do Exemplo 2 (40 mg, 0,11 mmol), *N,N*-dimetil-
 sulfamida (94 mg, 0,66 mmol) e carbonato de potássio (91 mg, 0,66 mmol)
 em DMF (0,5 ml) foi agitada a 80°C durante 1,5 hora. A mistura foi diluída

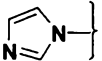
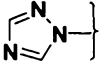
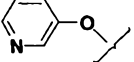
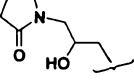
com diclorometano, filtrada e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa, seguido por cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila em metanol a 10% a fim de proporcionar o composto do título (13,7 mg, rendimento de 25%) como um sólido branco.

5 EM: $(M+H)^+ = 493,1$

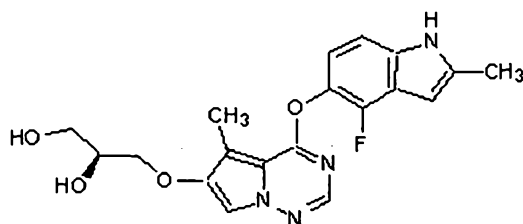
Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar àquele descrito para a preparação do Exemplo 4 usando-se os nucleófilos apropriados mostrados na tabela.



Exemplo Nº	R		LC/E M	Rend. %
5		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-4-(amino-sulfonil)aminobutan-2-ol	465	29
6		N-{3-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-2-Hidróxi-propil}-metanossulfonamida	464	29
7		1-(2-Etil-imidazol-1-il)-3-[4-(4-flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propan-2-ol	465	33
8		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-(2-metil-imidazol-1-il)-propan-2-ol	451	80

Exemplo Nº	R		LC/E M	Rend. %
9		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-imidazol-1-il-propan-2-ol	437	50
10		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438	45
11		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-(piridin-3-ilóxi)-propan-2-ol	464	76
12		1-{3-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-2-hidróxi-propil}-pirrolidin-2-ona	453	12

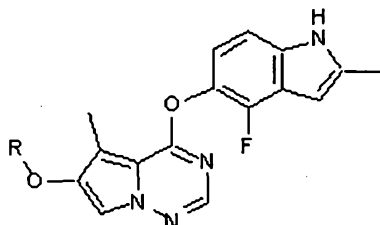
Exemplo 13



(2*S*)-3-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol

Uma mistura do Exemplo 1 (45 mg, 0,14 mmol), *S*-(-) glicidol
 5 (330 mg, 4,2 mmoles) e trietilamina (5 μ L) em etanol (15 mL) foi aquecida para 75°C durante 2 horas. A reação foi concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila a 100% a fim de proporcionar o composto do título (26 mg, rendimento de 48%) como um sólido branco. EM: (M+H)⁺ = 387,2

Os seguintes compostos foram preparados a partir do Exemplo 1 usando um procedimento similar àquele descrito para a preparação do Exemplo 13 usando-se os epóxidos apropriados. Para os Exemplos 15 e 16, o óxido de propileno quiral apropriado (10 eq.) foi usado. Nos Exemplos 17 e 18, o metil éter de glicidila quiral apropriado (7 eq.) foi usado.



Exemplo N°	R	Nome	EM(M+H) +	Rend. %
14		(2R)-3-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propano-1,2-diol	387	33
15		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propan-2-ol	371	82
16		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propan-2-ol	371	54
17		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-metóxi-propan-2-ol	401	47
18		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-metóxi-propan-2-ol	401	46

Análise elemental para o Exemplo 14: Calculado para $C_{19}H_{19}FN_4O_4$, C 59,06%, H 4,95%, N 14,50%, encontrado; C 58,96%, H

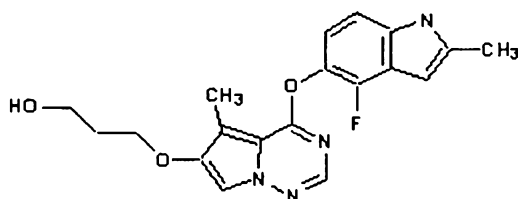
4,96%, N 14,43%. HRMS; (M+H)⁺: 387,1455

Análise elemental para o Exemplo 15: Calculado para C₁₉H₁₉FN₄O₃, C 61,61%, H 5,17%, N 15,12%, F 5,13%, encontrado; C 61,35%, H 5,06%, N 14,99%, F 4,88%. HRMS; (M+H)⁺: 371,1522.

5 Análise elemental para o Exemplo 17: Calculado para C₂₀H₂₁FN₄O₄, C 59,99%, H 5,28%, N 13,99%, encontrado; C 60,19%, H 5,12%, N 13,91%. HRMS (M+H)⁺: 401,1638

Análise elemental para o Exemplo 18: Calculado para C₂₀H₂₁FN₄O₄, C 59,99%, H 5,28%, N 13,99%, encontrado; C 59,98%, H 5,23%, N 13,88%. HRMS (M+H)⁺: 401,1621

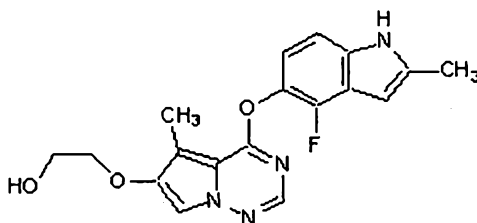
Exemplo 19



3-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propan-1-ol

15 Uma mistura do Exemplo 1 (50 mg, 0,16 mmol), 3-bromo-1-propanol (100 μ L, 1,1 mmol) e carbonato de potássio (100 mg, 0,72 mmol) em acetonitrila (1,5 mL) foi agitada durante a noite a 35°C. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila em diclorometano a 30% a fim de proporcionar o composto do título (26 mg, rendimento de 39%) como um sólido bege claro. EM: (M+H)⁺ = 371

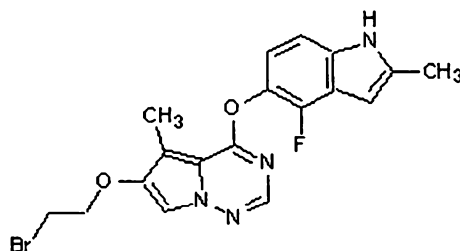
Exemplo 20



2-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etanol

O Exemplo 1 foi tratado com bromoetanol (13 eq.) de uma maneira similar à preparação do Exemplo 19 a fim de se obter o composto do título (49%). LC/EM: (M+H)⁺ = 357.

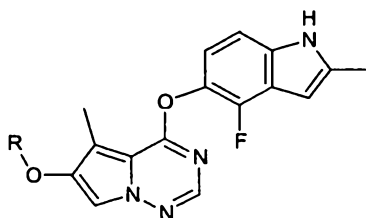
Exemplo 21



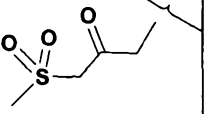
5 6-(2-Bromoetóxi)-4-(4-flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura do Exemplo 1 (300 mg, 0,96 mmoles), 1,2-dibromoetano (1,5 mL, 17,4 mmoles), e carbonato de potássio (1,0 g, 7,2 mmoles) em acetonitrila (10 mL) foi aquecida para 50 °C durante 6 horas. A
 10 mistura foi diluída com diclorometano, filtrada e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila em diclorometano a 10% a fim de proporcionar o composto do título (405 mg, 100%) como um sólido branco. EM: (M+H)⁺ = 419.

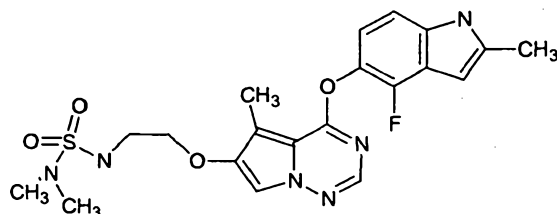
15 Os seguintes compostos foram preparados usando-se um procedimento similar àquele descrito para a preparação do Exemplo 21 usando os brometos apropriados.



Exem- plo N°	R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend. %
22		6-(3,3-Dimetóxi-propóxi)-4-(4-flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina	415	81

Exemplo N°	R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend. %
23		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-metanossulfonil-propan-2-ona	447,4	10

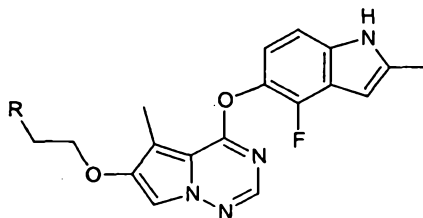
Exemplo 24

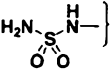


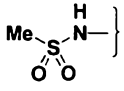
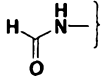
N-{2-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]}-(dimetilaminossulfonil)etilamina

- 5 Uma mistura do Exemplo 21 (80 mg, 0,19 mmoles), *N, N*-dimetil-sulfamida (150 mg, 1,2 mmol) e carbonato de potássio (400 mg, 2,9 mmoles) em DMF (1,5 mL) sob argônio foi agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada para a TA, diluída com CH₂Cl₂, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar o composto do título (48 mg, rendimento de 55%) como um sólido
- 10 branco. EM: (M+H)⁺ = 463,2

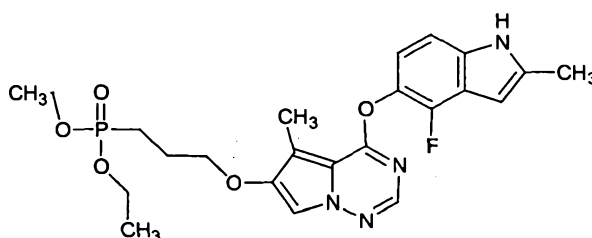
Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar àquele descrito para a preparação do Exemplo 24 usando-se os nucleófilos apropriados. Formiluréia foi usada durante a preparação do Exemplo 27.



Exemplo N°	R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend. %
25		N-{2-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]}-(aminossulfonil)etilamina	435	31

Exemplo N°	R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend. %
26		N-{2-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etil}-metanossulfonamida	434	67
27		N-{2-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etil}-formamida	384	75

Exemplo 28



Dietil éster de ácido {3-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propil}-fosfônico

A. 6-(3-Bromo-propóxi)-4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

5

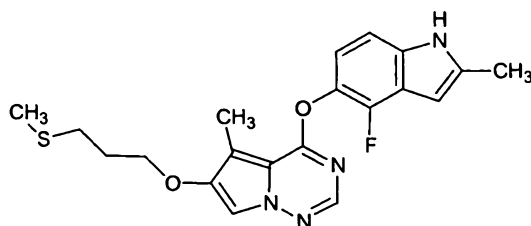
A uma solução do Exemplo 1 (40 mg, 0,13 mmol), 3-bromo-1-propanol (36 mg, 0,26 mmol) e trifetilfosfina (68 mg, 0,26 mmol) sob argônio a 0°C foi adicionado DEAD (45 mg, 0,26 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila em diclorometano a 20% a fim de se obter o composto A (37 mg, 66%) como um sólido branco. LC/EM: (M+H)⁺ = 433

10

B. Dietil éster de ácido {3-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propil}-fosfônico

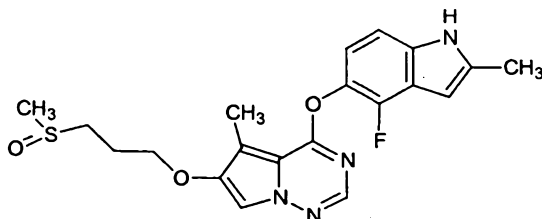
15

Uma solução do Composto A (8 mg, 0,018 mmol) em trietilfosfita (0,5 ml) foi aquecida para 110 °C durante a noite. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila e acetato de etila em metanol a 10% a fim de proporcionar o composto do título (7 mg, 79%) como um óleo transparente. EM: (M+H)⁺ = 491

Exemplo 29

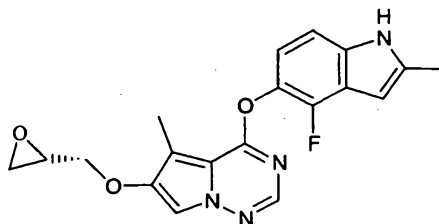
4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-metil-sulfanil-propóxi)-
pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

- O composto do título foi preparado (32%) usando-se um procedimento similar àquele descrito para a preparação da etapa A do Exemplo 28, exceto quanto ao uso de 3-metiltio-1-propanol como o álcool. LC/MS: $(M+H)^+ = 400$

Exemplo 30

4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-(3-metano-sulfinil-propóxi)-5-
metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

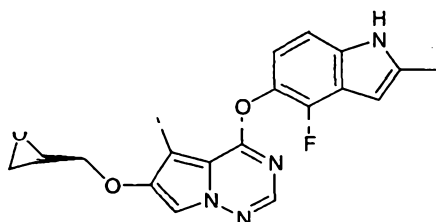
- A uma solução do Exemplo 29 (25 mg, 0,0625 mmoles) em diclorometano a 0 °C foi adicionado m-CPBA (77%, 14 mg, 0,0625 mmol). Após agitação da mistura a 0 °C durante 30 minutos, trifenilfosfina (5 mg, 0,019 mmol) foi adicionada. Após agitação a 0 °C durante mais 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar o composto do título (11 mg, rendimento de 42%) como um sólido branco. EM: $(M+H)^+ = 417$.

Exemplo 31

(2S)-4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-oxiranilmetóxi-pirrolo[2,1-f]
[1,2,4]triazina

Uma mistura do Exemplo 1 (311 mg, 1 mmol), nosilato de (2S)-(+)-glicidila (311 mg, 1,2 mmol), e K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à TA durante 4 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi lavado com salmoura, seco e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash (sílica-gel, acetato de etila em hexano a 50%) a fim de proporcionar o composto do título (340 mg, rendimento de 92%). LC/EM: $(M+H)^+ = 369,1$

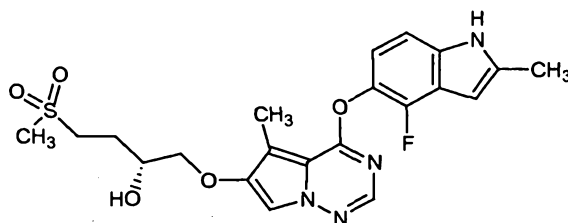
Exemplo 32



10 (2R)-4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-oxiranilmetóxi-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

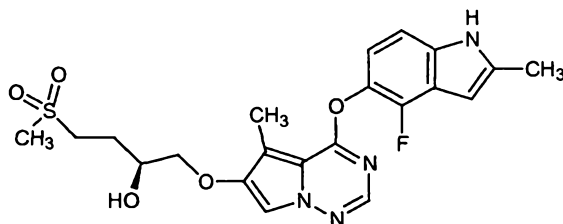
O composto do título foi obtido através de tratamento do Exemplo 1 com nosilato de (2R)-(-)-glicidila de uma maneira similar à preparação do Exemplo 31. LC/EM: $(M+H)^+ = 369,2$

Exemplo 33



15 (2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-4-metanossulfonil-butan-2-ol

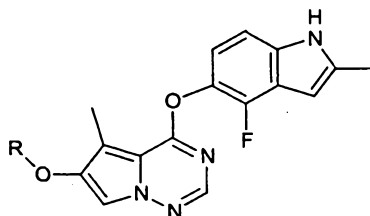
A uma solução de dimetil sulfona (282 mg, 3 mmoles) em THF (2 mL) sob argônio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado *n*-butil lítio (1,6 M em hexano, 1,12 mmoles). A reação foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos e o Exemplo 32 (30 mg, 0,08 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi deixada agitar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, diluída com diclorometano e lavada com solução NaH_2PO_4 a 1%. O material bruto foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar o composto do título (20 mg, 53%) como um sólido branco. EM: $(M+H)^+ = 463,2$

Exemplo 34

(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-4-metanossulfonil-butan-2-ol

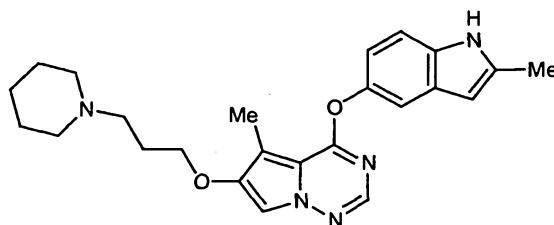
O Exemplo 31 foi convertido ao composto do título usando o
5 procedimento descrito para a preparação do Exemplo 33 (40%). LC/EM:
(M+H)⁺ = 463,2

Os seguintes exemplos foram preparados através de tratamento
de epóxidos quirais apropriados, Exemplo 31 e Exemplo 32, com triazóis
usando um procedimento similar àquele descrito para a conversão do
10 Exemplo 2 ao Exemplo 4.



Exem- plo N°	R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend . %
35		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438,2	17
36		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,4]triazol-4-il-propan-2-ol	438,1	6,7
37		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,3]triazol-1-il-propan-2-ol	438,2	39

Exem- plo N°	R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend . %
38		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,3]triazol-2-il-propan-2-ol	438,1	30
39		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,4]triazol-4-il-propan-2-ol	438,3	8
40		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438,2	34
41		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,3]triazol-1-il-propan-2-ol	438,2	24
42		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-3-[1,2,3]triazol-2-il-propan-2-ol	438,1	24

Exemplo 43

5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

A. 5-Metil-4-fenóxi-6-(3-piperidin-1-il-propóxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

(1,47 g, 6,1 mmoles, para preparação veja WO 0071129), 1-piperidinapropanol (1,74 g, 12,2 mmoles) e trifenilfosfina (3,2 g, 12,2 mmoles) em tetrahydrofurano (20 mL) a 0 °C sob argônio, foi adicionado DEAD (1,9 mL, 12,2 mmoles). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, e, então, em TA durante 1 hora. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash de sílica-gel usando (2M NH₃ em MeOH) a 5%/acetato de etila a 20%/CH₂Cl₂ a fim de proporcionar o produto desejado como um sólido bege (1,6 g, rendimento de 72%). EM: (M+H)⁺ = 367.

10 B. 5-Metil-4-hidróxi-6-(3-piperidin-1-il-propóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

A mistura do composto A acima (1,7 g, 5,05 mmoles) em HCl aq. (1N, 15 mmoles) foi aquecida para 70 °C durante 3 horas. O solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi purificado através de cromatografia em coluna flash [sílica-gel, NH₃ a 2M em MeOH/EtOAc = 2/8 (v/v)] a fim de proporcionar 5-metil-4-fenóxi-6-(3-piperidin-1-il-propóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4] (1,1 g, rendimento de 75%) triazina como um sólido branco. EM: (M+H)⁺ = 291.

15 C. 4-Cloro-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

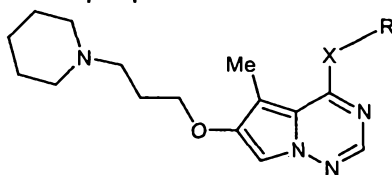
A solução do composto B (0,45g, 1,55 mmol) em POCl₃ (8 mL) foi agitada a 80 °C durante 5 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e a solução foi lavada seqüencialmente com solução gelada de NaHCO₃ e salmoura, seco e filtrado. O filtrado foi concentrado a fim de proporcionar 4-cloro-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina (0,47 g, rendimento de 98%) como um sólido amarelo. LC/EM: (M+H)⁺ = 309.

20 D. 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina

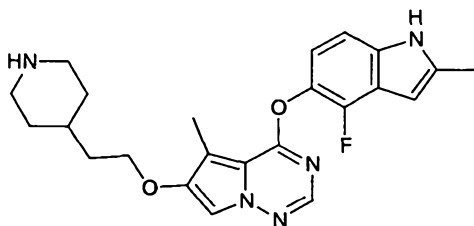
A mistura do composto C (40 mg, 0,13 mmol), 2-metil-5-hidroxiindol (40 mg, 0,27 mmol) e K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) em DMF (1 mL) foi aquecida para 80 °C durante 2 horas. O sólido foi filtrado, lavado com CH₂Cl₂ e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash [sílica-gel, NH₃ a 20% (2M em MeOH)/acetato de etila] a fim de proporcionar o composto do título (24 mg, rendimento de 44%)

como um sólido amarelo. LC/EM: (M+H)⁺ = 420,2

Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar àquele descrito para a preparação do Exemplo 43 usando-se a hidróxiindola ou aminoindola apropriada.

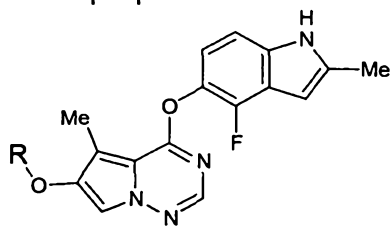


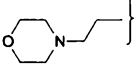
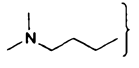
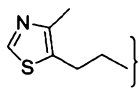
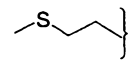
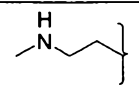
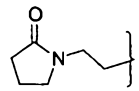
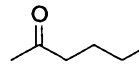
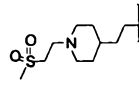
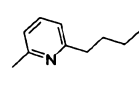
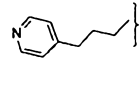
Exem- plo #	X-R	Nome	LC/EM; (M+H) ⁺	Rend. %
44		4-(1 <i>H</i> -Indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazina	406	30
45		4-(4-Flúor-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazina	424	26
46		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazina	438	25
47		4-(6-Flúor-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazina	438	33
48		(1 <i>H</i> -Indol-5-il)-[5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-il]-amina	405	21
49		(2-Metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-[5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-il]-amina	419	34
50		(2,3-Dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-[5-metil-6-(3-piperidín-1-il-propóxi)-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-il]-amina	433	27

Exemplo 514-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etóxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina

- A uma solução de trifenilfosfina (168 mg, 0,640 mmol) em THF (1,5 mL) a 0 °C foi lentamente adicionado DEAD (76 µL, 0,48 mmol). Após agitação durante 5 minutos, 4-piperdinaetanol (0,48 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante mais 5 minutos. O Exemplo 1 foi, então, adicionado e a mistura de reação lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. A mistura de reação foi, então, concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC preparativa seguida por cromatografia em coluna flash. HCl a 1N aquoso foi adicionado e a mistura foi concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar (30 mg, 74%) de um sólido rosa. EM: (M+H)⁺ = 424,23

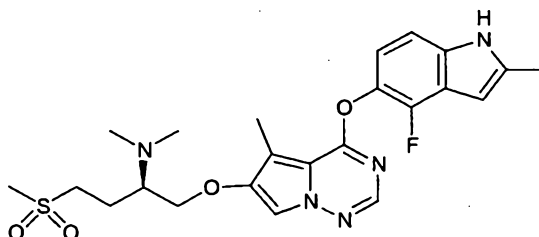
- Os seguintes Exemplos foram preparados usando um procedimento similar àquele descrito para a preparação de 51 através de tratamento do Exemplo 1 com um álcool apropriado.



Exem- plo Nº	R	Nome	Rend. %	LC/EM: (M+H) ⁺
52		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	71	426,3
53		{3-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propil}-dimetilamina	34	398,2
54		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-[2-(4-metil-tiozol-5-il)-etóxi]-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	48	438,2
55		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(2-metil-sulfanil-etóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	43	387,2
56		{2-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etil}-metilamina	66	370,2
57		1-{2-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-etil}-pirrolidin-2-ona	42	424,13
58		5-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-pentan-2-ona	13	3973,0
59		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-6-{2-[1-(2-metanossulfonil-etil)-piperidin-4-il]-etóxi}-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	13	530,0
61		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propóxi]-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	28	446,2
62		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	33	432,2

Exem- plo N°	R	Nome	Rend. %	LC/EM: (M+H) ⁺
63		6-[3-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-propóxi]-4-(4-flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	45	488,2
64		benzil éster de ácido {1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-metanossulfonilpropil}-carbâmico	41	596,3
65		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(2-tiofen-2-il-etóxi)-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	50	423,2
66		1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-butan-2-ona	8	383,2
67		4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	13	415,3
68		6-Ciclopropilmetóxi-4-(4-flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	68	376,2
69		6-(2-Flúor-etóxi)-4-(4-flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	8	359,2
70		6-[2-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-etóxi]-4-(4-flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazina	51	474,2

Exemplo 71



{1-[4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirroló[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-metanossulfonil-propil}-dimetil-amina

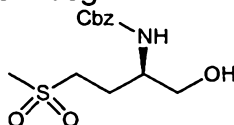
Etapa A

A uma solução do Exemplo 64 (20 mg, 0,0336 mmol) em uma
5 mistura de DMF/THF (1:1, 1 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (1 mg, 0,0336 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos. Iodeto de metila (0,2 mL, excesso) foi, então, adicionada e a mistura de reação agitada durante mais 30 minutos, entornada em uma mistura de água (20 mL) e diclorometano (20 mL), e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram
10 secas sobre Na₂SO₄, filtradas, concentradas *in vacuo* e usadas sem outra purificação na próxima etapa.

Etapa B

Ao material obtido na etapa anterior em DMF (1 mL) foram adicionados NH₄CO₂H (21 mg, 0,336 mmol) e Pd/C a 5% (3 mg) e a mistura de
15 reação agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Mais NH₄CO₂H (21 mg) e Pd/C (5 mg) foram adicionados, a mistura de reação aquecida para 70 °C durante 15 minutos e, então, a temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação foi, então, filtrada através de Celite®, enxaguando com diclorometano (50 mL). O filtrado foi lavado com água (20 mL), seco
20 over Na₂SO₄, filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa, captado em diclorometano (20 mL) e lavado com NaHCO₃ (20 mL) e concentrado *in vacuo* a fim de proporcionar o composto do título (3,5 mg, 21% em 2 etapas). EM: (M+H)⁺ = 490.

25 Os intermediários requeridos durante a preparação do Exemplo 64 foram preparados conforme a seguir.

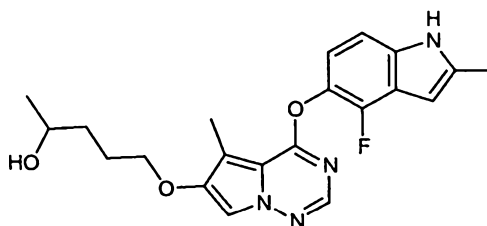


Benzil éster de ácido (1-hidroximetil-3-metanossulfonil-propil)-carbâmico

A uma solução de metil éster de Cbz-L-metionina (500 mg, 1,68 mmol) em MeOH (12 mL) a 0 °C foi adicionado Oxone® (1,53 g, 5,044 mmol) em água (8 mL). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi
30

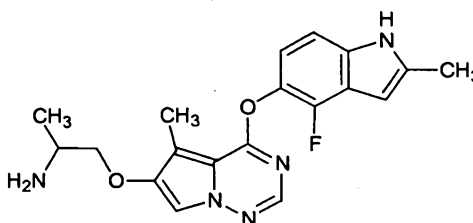
agitada durante 1 hora, concentrada *in vacuo* para remover os materiais voláteis e, então, o resíduo entornado em diclorometano (50 mL) e água (50 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 40 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (40 mL), secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados *in vacuo* a fim de proporcionar 612 mg do produto (rendimento >100%) o qual foi usado sem outra purificação.

A uma solução do material obtido na etapa anterior (350 mg) em diclorometano (6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado DIBAL (1,0 M hexano, 2,33 mL, 2,33 mmoles) e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora e, então, resfriada bruscamente em baixa temperatura com sal de Rochelle (sat. aq., 10 mL) e agitada durante mais 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi entornada em um funil separatório e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 25 mL) e os extratos orgânicos combinados secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados *in vacuo* a fim de proporcionar uma mistura de aldeído e álcool como um sólido branco. O presente material foi submetido novamente às condições de reação através de dissolução do sólido em diclorometano (6 mL), esfriando para $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionando-se DIBAL-H (1,0 M in hexano, 1,59 mL, 1,41 mmol). A mistura de reação foi lentamente aquecida para $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas antes de ser resfriada bruscamente com sal de Rochelle (sat. aq., 10 mL) e agitada durante mais 1 hora em temperatura ambiente. As camadas foram separadas, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 25 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi, então, triturado com uma mistura de diclorometano:hexano a 1:2 a fim de proporcionar benzil éster de ácido (1-hidroximetil-3-metanossulfonil-propil)-carbâmico (118 mg, rendimento de 42%) como um sólido branco.

Exemplo 72

5-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-
pentan-2-ol

A uma solução do Exemplo 58 (16 mg, 0,0404 mmoles) em THF
 5 (1 mL) e MeOH (0,1 mL) a 0 °C foi adicionado NaBH₄ (3 mg, 0,0808 mmol) e
 a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. Mais 5 mg de NaBH₄ foi
 adicionado e a mistura continuada a agitar durante 2 horas a 10 °C e, então,
 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi, então, colocada
 em NaHCO₃ (20 mL) e diclorometano (30 mL). As camadas foram separadas
 10 e a fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi ab-
 sorvido sobre sílica e purificado através de cromatografia em coluna flash
 (acetato de etila/hexano a 50% a acetato de etila a 100%) a fim de proporci-
 onar o composto do título (10 mg, rendimento de 63%) EM: (M+H)⁺ = 399,5

Exemplo 73

15 2-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-
1-metiletilamina

A. 1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-
ilóxi]-propan-2-ona

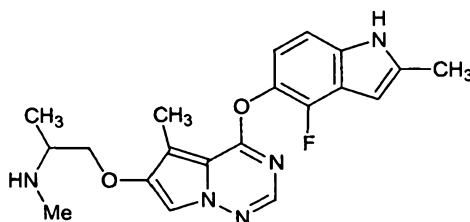
A mistura do Exemplo 1 (3,1 g, 10 mmoles), cloroacetona (1,02
 20 g, 11 mmoles) e K₂CO₃ (4,1 g, 30 mmoles) em acetona (100 mL) foi aqueci-
 da a 50 °C durante 6 horas. A mistura foi esfriada e concentrada a fim de
 proporcionar um sólido bege o qual foi lavado com acetato de eti-
 la/diclorometano (1:1). O filtrado foi purificado passando-se através de uma
 curta almofada de sílica-gel a fim de proporcionar o produto desejado (3,34

g, rendimento de 91%) como um sólido bege claro. EM: $(M+H)^+ = 369$.

B. 2-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-1-metiletilamina

A mistura do composto A acima (56 mg, 0,15 mmol), formato de amônio (100 mg, 1,6 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84 mg, 0,4 mmol), ácido acético (0,2 mL) e peneiras moleculares (100 mg) em THF (2 mL) foi agitada em TA durante a noite. Outra porção do formato de amônio (100 mg, 1,6 mmol) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84 mg, 0,4 mmoles) foram adicionados e a mistura foi agitada durante mais 5 horas. O sólido foi filtrado e o filtrado foi purificado através de HPLC preparativa. A fração desejada foi liofilizada a fim de proporcionar o sal de TFA do composto desejado (20 mg, rendimento de 28%) como um sólido branco. EM: $(M+H)^+ = 370$

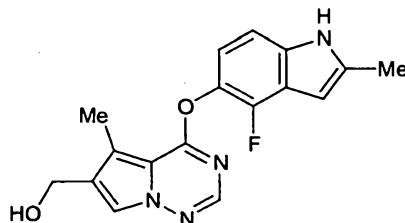
Exemplo 74



15 2-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]-1-metiletil}-metilamina

A mistura do composto A do Exemplo 73 (56 mg, 0,15 mmol), metilamina (2M em THF, 0,2 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (42 mg, 0,2 mmol), ácido acético (20 μL) e peneiras moleculares 3Å (100 mg) em THF (2 mL) foi agitada em TA durante 20 horas. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco (21 mg, rendimento de 37%). EM: $(M+H)^+ = 384$.

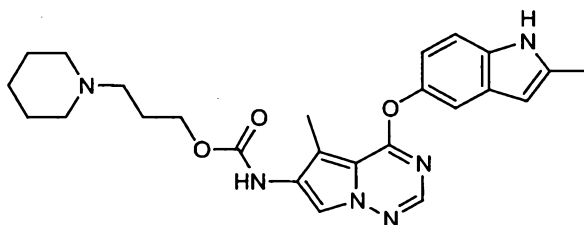
Exemplo 75



20 4-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-metanol

A uma solução de etil éster de ácido 4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina-6-carboxílico (68 mg 0,19 mmol) em cloreto de metileno anídrico (2,0 mL) a -78°C sob argônio foi adicionado DIBAL (0,48 mmoles, 0,48 mL, 1,0M, 2,5 eq.) gota a gota. Após 5 minutos, a
 5 mistura foi aquecida para -15 °C e deixada agitar por mais 15 minutos. Uma gota de etanol foi adicionada para resfriar bruscamente a reação, seguido por hidróxido de sódio 1N (0,2 mL) e 1,0 mL de acetato de etila e 1,0 mL de THF. Após 30 minutos, a mistura foi filtrada a fim de remover o sólido resul-
 10 tante. O filtrado foi seco, concentrado *in vacuo* e cromatografado usando sílica-gel eluído com acetato de etila em hexano a 40-75% (gradiente). Con-
 centração das frações desejadas proporcionou o composto do título (39 mg, 63%) como um óleo transparente. LC/EM; (M+H)⁺ = 327,3

Exemplo 76



3-piperidin-1-il-propil éster de ácido [5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-pirrólo
 15 [2,1-*f*] [1,2,4]triazin-6-il]-carbâmico

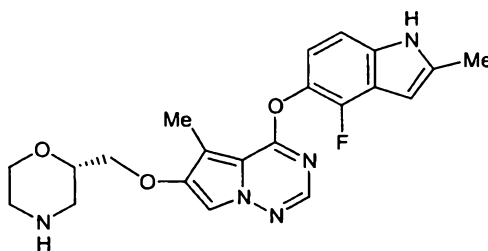
A. A uma solução agitada de metil éster de ácido 4-cloro-5-metil-pirrólo[2,1-*f*] [1,2,4]triazina-6-carboxílico (0,5 g, 2,22 mmoles) e 2-metil-5-hidroxiindol (424 mg, 2,9 mmoles) sob argônio em acetonitrila (10,0 mL) foi adicionada trietilamina (6,65 mmoles, 0,93 mL). Após agitação da mistura
 20 em temperatura ambiente durante 17 horas o solvente foi removido sob vá-
 cuo e o resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila (gradiente) em hexano a 20-30%. O solvente foi removido *in vacuo* a fim de se obter metil éster de ácido 5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-pirrólo[2,1-
 25 *f*] [1,2,4]triazina-6-carboxílico como um sólido branco (0,58 g, 85%). LC/EM:
 (M+H)⁺ = 337,2

B. A uma solução do composto A (575 mg, 1,71 mmol) em piridina (20 mL) foi adicionado iodeto de lítio (17 mmoles, 2,3 g). A mistura foi agitada em refluxo durante 45 horas. A mistura foi deixada esfriar e a piridina

foi, então, removida *in vacuo*. O material sólido remanescente foi purificado através de HPLC preparativa. Remoção do eluente *in vacuo* proporcionou ácido 5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-6-carboxílico (228 mg, 41%) como um sólido marrom. LC/EM: (M+H)⁺ = 323,1

- 5 C. A uma solução do composto B (35 mg, 0,11 mmol) em dioxano (7 mL) foram adicionados aproximadamente 5 mg de peneiras moleculares 4Å trituradas, trietilamina (0,13 mmol, 18 µL) e DPPA (0,13 mmol, 28 µL). A mistura foi aquecida sob argônio a 50°C durante 6 horas, seguido pela
- 10 adição de 3-piperidinopropanol (1,1 mmol, 156 mg) em dioxano (2,0 mL), aquecida para 76°C, então, deixada agitar durante aproximadamente 16 horas. A mistura de reação foi purificada sobre HPLC preparativa. O produto obtido foi, então, dissolvido em acetato de etila (100 mL) e lavado com 30 mL de bicarbonato de sódio saturado aquoso, seco, filtrado e concentrado *in vacuo*. O óleo foi, então, cromatografado usando sílica-gel eluindo com tri-
- 15 tilamina a 1%, metanol em clorofórmio a 10%. Remoção do solvente *in vacuo* proporcionou o composto do título (9,2 mg, 18%) como um óleo laranja. LC/EM: (M+H)⁺ = 323,2

Exemplo 77



- 20 4-(4-Flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetóxi)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina

- A. A uma solução de (2*S*)-4-terc-butoxicarbonil-2-hidroximetil-morfolina [28,6 mg, 0,13 mmol, para preparação veja Heterocycles (1993), 35(1), 105] e trietilamina (16 mg, 0,16 mmol) em diclorometano (0,5 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de metanossulfonila (18 mg, 0,157 mmol). A mis-
- 25 tura foi agitada a 0°C durante 1 hora e, então, diluída com acetato de etila (5 mL). A mistura foi lavada sucessivamente com solução de KHSO₄ a 1M e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca e foi concentrada a fim de proporcionar o produto bruto, 38 mg (99%) como um óleo, o qual foi usado

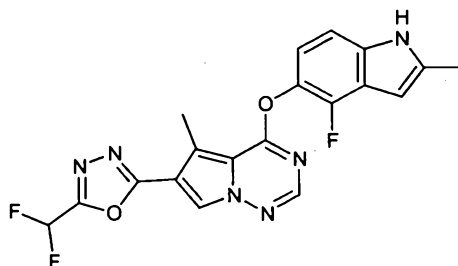
diretamente na próxima etapa.

A mistura do composto bruto (38 mg, 0,13 mmol), Exemplo 1 (45 mg, 0,14 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada em TA durante 48 horas. A mistura foi diluída com diclorometano e filtrada.

- 5 O filtrado foi lavado com água, seco e concentrado. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar terc-butil éster de ácido (2S)-2-metanossulfoniloximetil-morfolina-4-carboxílico (15 mg, 22,6%) como um gel. LC/EM: $(M+H)^+ = 512$.

- 10 B. O composto A (15 mg) foi dissolvido em HCl a 4M em dioxano (0,1 mL) a 0 °C e agitado nessa temperatura durante 10 horas e armazenado no refrigerador durante 72 horas. A mistura foi neutralizada com solução aquosa de $NaHCO_3$ e purificada através de HPLC preparativa. A fração contendo o produto desejado foi neutralizada com $NaHCO_3$ e extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado e o resíduo foi liofilizado a
- 15 fim de proporcionar o composto do título (2 mg, 16%) como um sólido. LC/EM: $(M+H)^+ = 412$.

Exemplo 78



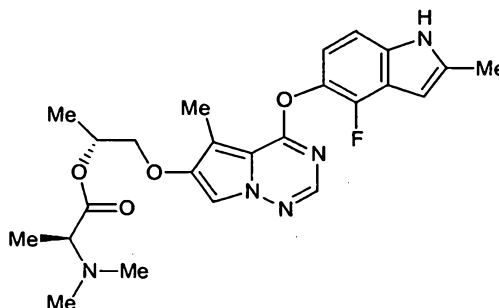
6-(5-Difluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-(4-flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo-[2,1-f] [1,2,4]triazina

- 20 A. Etil éster de ácido 4-Hidróxi-5-metil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (1,5 mmol, 331 mg) foi dissolvido em uma mistura de hidrazina em etanol a 4:1 (2 mL) e a mistura foi aquecida para 90 °C durante 8 horas. A mistura foi esfriada para a TA e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar hidrazida de ácido 4-[[2,4-difluoro-5-[(metoxiamino)carbonil]fenil]amino]-
- 25 5-(1-metiletil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxílico (300 mg, 97%) como um sólido acinzentado.

B. O Composto A (100 mg, 0,43 mmol) e ácido difluoroacético

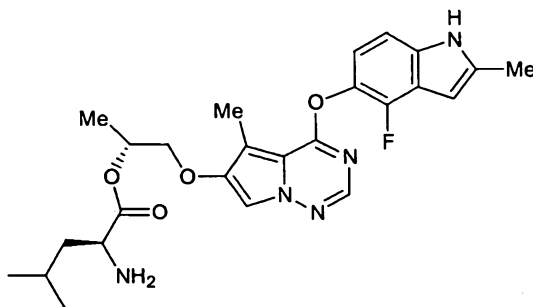
foram adicionados a oxiclreto de fósforo (3 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 120°C durante 10 horas. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo oleoso resultante foi, então, dissolvido em DMF (2 mL) e 4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ol (0,13 g, 0,63 mmol) e carbonato de potássio foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 5 horas, então, esfriada para a temperatura ambiente e diluída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com água, seca (Na₂SO₄), filtrada, concentrada. Purificação através de HPLC preparativa proporcionou o composto do título (22 mg, 31% global) como um sólido branco. LC/EM: (M+H)⁺ = 415,14.

Exemplo 79



[2-[4-(4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido [(1*R*),2*S*]-2-dimetilaminopropiônico

Uma mistura do Exemplo 15 (80 mg, 0,22 mmol), *N,N*-dimetil-L-alanina (41 mg, 0,35 mmol), HATU (132 mg, 0,69 mmol), DIPEA (91 mg, 0,69 mmoles) e DMAP (3 mg) em DMF (1,5 ml) foi agitada durante 16 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa. A fração desejada foi coletada, tratada com HCl (1M) aquoso e, então, liofilizada a fim de proporcionar o composto do título (69 mg, rendimento de 63 %) como um sólido branco. LC/EM: (M+H)⁺ = 470. ¹HRMN (CD₃OD): δ 1,45 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 2,43 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,98 (s, 6H); 3,65 (s, 2H); 4,19 (d, 2H, J = 2,75 Hz); 5,10 (m 1H); 6,23 (s, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Exemplo 80

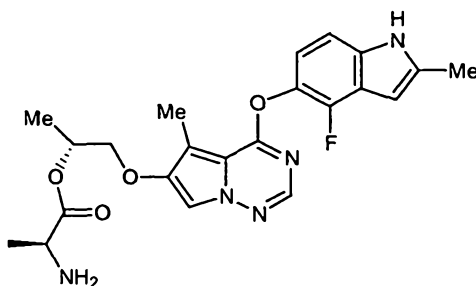
[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilpentanóico

Etapa A

- 5 A mistura do Exemplo 15 (93 mg, 0,3 mmol), *N*-Cbz-L-leucina (159 mg, 0,6 mmol), HATU (228 mg, 0,6 mmol), DIPEA (154 mg, 1,2 mmol) e DMAP (5 mg) em DMF (1,5 mL) foi agitada durante a noite. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo
- 10 [2,1-f][1,2,4]triazin-6-ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido 2-benziloxycarbonilamino-4-metilpentanóico como um sólido branco (145 mg, rendimento de 78% como um diastereômero simples).

Etapa B

- O composto da etapa A acima (130 mg, 0,21 mmol), Pd/C (10%, 26 mg) e formiato de amônio (400 mg) em DMF (4 mL) foram agitados em
- 15 TA durante 4 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila, filtrada através de uma almofada de Celite® e concentrada. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa. A fração desejada foi coletada, misturada com HCl aquoso a 1N e liofilizada a fim de proporcionar o composto do título como
- 20 um sólido branco (92 mg, rendimento de 84%). EM: (M+H)⁺ = 484. ¹HRMN (CD₃OD): δ 0,99 (m, 6H), 1,45 (d, 3H, J=8,2 Hz), 1,70 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,03 (t, 1H), 4,20 (d, 2H, J= 4,40 Hz), 5,45 (m 1H), 6,23 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J= 10,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Exemplo 81

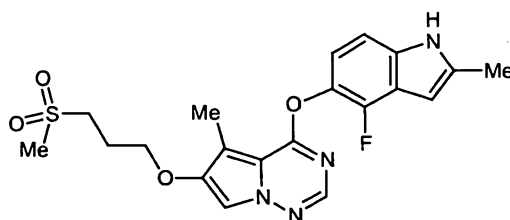
2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-1-metiletil éster de ácido [(1R), 2S]-2-aminopropiônico

Etapa A

5 Uma mistura do Exemplo 15 (60 mg, 0,16 mmol), *N*-Cbz-L-alanina (89 mg, 0,4 mmol), HATU (253 mg, 0,4 mmol), DIPEA (103 mg, 0,8 mmol) e DMAP (5 mg) em DMF (1 mL) foi agitada durante a noite. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]]-1-metiletil éster de ácido 2-benziloxycarbonilamino-propionico homoquiral como um sólido branco (77 mg, rendimento de 84 %).

Etapa B

15 A mistura do composto da etapa A acima (60 mg, 0,11 mmol), Pd/C (6 mg) e formiato de amônio (200 mg) em DMF (1,5 mL) foram agitados em TA durante 30 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e, então, filtrada através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi lavado com água, seco sobre Na₂SO₄ e concentrado. O produto foi misturado com HCl aquoso a 1N e liofilizado a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco (53 mg, rendimento de 99%). EM: (M+H)⁺ = 442. ¹HRMN (CD₃OD): δ 1,45 (d, 3H, J=6,60 Hz), 1,56 (d, 3H, J=7,47 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,13 (q, 1H), 4,18 (d, 2H, J= 3,96 Hz), 5,45 (m 1H); 6,23 (s, 1H); 6,90 (dd, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Exemplo 824-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-6-(3-metanossulfonil-propóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazina

A. A uma solução de 4-fenóxi-5-metil-6-hidroxipirrólo-[2,1-f] [1,2,4]triazina (1,0 g, 4,15 mmoles, como preparada em WO 00/71129, a qual é aqui incorporada por referência), 3-metanossulfonilpropan-1-ol (1,15 g, 8,3 mmoles) e PPh_3 (2,17 g, 8,3 mmoles) em THF (12 mL) a 0 °C, foi adicionado DEAD (1,42 g, 8,3 mmoles). A mistura foi agitada em TA durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura e seco (Na_2SO_4). Os voláteis foram removidos e o sólido obtido foi triturado com diclorometano a fim de proporcionar 6-(3-metanossulfonilpropóxi)-5-metil-4-fenoxipirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazina como um sólido branco (1,1 g, rendimento de 73%). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$.

B. A mistura de 6-(3-metanossulfonil-propóxi)-5-metil-4-fenoxipirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazina (1,1 g, 3,04 mmoles), HCl (1N, 20 mL) e etanol (20 mL) foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. O sólido branco foi triturado com dietil éter/hexano (2:1) a fim de proporcionar 6-(3-metanossulfonil-propóxi)-5-metilpirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-ol (820 mg, 95%) como um sólido branco EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 286$.

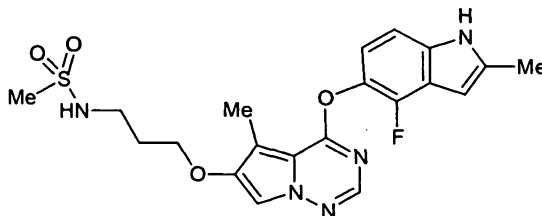
C. A mistura de 6-(3-metanossulfonil-propóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-ol (620 mg, 2,17 mmoles) e POCl_3 (10 mL) foi aquecida a 85 °C durante 3 horas. POCl_3 foi removido *in vacuo* a fim de proporcionar um sólido amarelo, o qual foi dissolvido em diclorometano e lavado sucessivamente com solução gelada de NaHCO_3 e salmoura. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados a fim de proporcionar o intermediário de clorimidato bruto (610 mg), o qual foi adicionado a uma solução pré-misturada de 4-flúor-2-metil-1H-indol-5-ol (664 mg, 4,02 mmoles) e NaH (60% em óleo mineral, 160 mg, 4,02 mmoles) em DMF a 0 °C. A mistura resultante foi agi-

tada em TA durante 30 minutos e diluída com diclorometano, lavada com solução aquosa de LiCl a 10%, seca e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash (sílica-gel, eluindo a partir de diclorometano/acetato de etila a 10% a diclorometano/acetato de etila a 30%). As

5 frações desejadas foram combinadas e concentradas *in vacuo* a fim de proporcionar um sólido, o qual foi lavado com MeOH a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco (610 mg, rendimento de 65%). HRMS (M+H)⁺ Calculado para C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 432,12675. Encontrado: 433,1329. ¹H RMN (*d*-DMSO)δ 11,36 (br, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,15

10 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,99 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,16 Hz), 3,31 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,05 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,50 (m, 2H). Anal. Calculada para C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 0,4 H₂O: C 54,58; H 4,84; N 12,56; S 7,29. Encontrado: C 54,61; H 4,92; N 12,65; S 7,33.

Exemplo 83



15 N-{3-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-5-metil-pirrólo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6-ilóxi]-propil}-metanossulfonamida

A. Uma solução de 4-fenóxi-5-metil-6-hidroxipirrólo-[2,1-f] [1,2,4] triazina (1,05 g, 4,35 mmoles), 1,3-dibromopropano (4,0 g, 20 mmoles), e K₂CO₃ (3 g, 22 mmoles) foi aquecida a 70 °C durante 2 horas. O solvente foi

20 removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash (sílica-gel, eluindo a partir de diclorometano a diclorometano/acetato de etila a 20%) a fim de proporcionar o intermediário bruto (1,35 g, rendimento de 86 %). O presente intermediário (1,3 g, 3,59 mmoles) foi aquecido com metanossulfonamida (2,0 g, 21 mmoles) e K₂CO₃ (4 g, 29

25 mmoles) em DMF (15 mL) durante 2 horas. A mistura foi esfriada, diluída com diclorometano, lavada duas vezes com solução de Na₂CO₃ a 5%, seca e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash (sílica-gel, diclorometano/acetato de etila a 20%) a fim de proporcionar

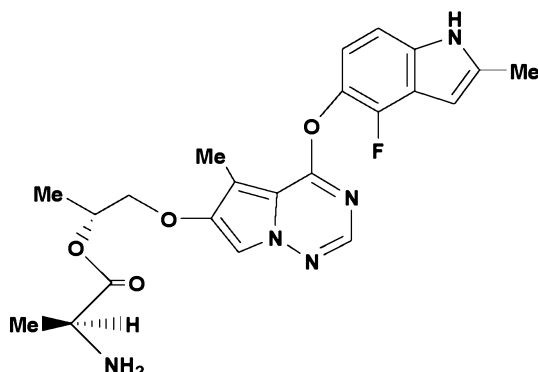
N-[3-(5-metil-4-fenóxi-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6ilóxi)-propil]-metanossulfonamida (1,1 g, 81 %) como um sólido branco. EM: $(M+H)^+ = 377$.

B. O composto da Etapa A acima foi tratado com metanossulfonamida através de um procedimento similar conforme descrito para a preparação do Exemplo 24 a fim de se obter *N*-[3-(4-hidróxi-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6ilóxi)-propil]-metanossulfonamida. (Rendimento de 64 %). EM: $(M+H)^+ = 301$.

C. A mistura de *N*-[3-(4-hidróxi-5-metil-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6ilóxi)-propil]-metanossulfonamida (530 mg, 1,77 mmol) e $POCl_3$ foi aquecida a 80 °C durante 1,5 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi diluído com diclorometano, lavado sucessivamente com solução gelada de $NaHCO_3$ e salmoura, seco e concentrado *in vacuo* a fim de proporcionar o intermediário de cloroimidato bruto (610 mg), o qual foi aquecido com 4-flúor-2-metil-1*H*-indol-5-ol (495 mg, 3,0 mmoles) e K_2CO_3 (3,0 g, 22 mmoles) em DMF (8 mL) a 80-85 °C durante 2 horas. A mistura foi diluída com diclorometano e o sólido foi filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna flash sobre sílica eluindo com diclorometano/acetato de etila a 30%. O produto desejado foi ainda purificado através de HPLC preparativa a fim de proporcionar o composto do título (290 mg, rendimento de 34%) como um sólido castanho. HRMS $(M+H)^+$ Calculado para $C_{20}H_{22}FN_5O_4S$: 447,1376. Encontrado: 448,1476. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,32$ Hz), 6,88 (m, 1H), 4,04 (t, 2H, $J = 5,72$ Hz), 3,31 (t, 2H, $J = 6,16$ Hz), 2,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (m, 2H). Anal. Calculada para $C_{20}H_{21}FN_4O_4S \cdot 1,0 H_2O \cdot 0,18 TFA$: C 50,57; H 4,73; N 14,61; S 6,80. Encontrado: C 50,44; H 4,87; N 14,51; S 6,70.

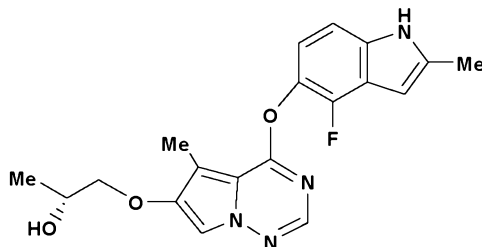
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a
Fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 2. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a
Fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende um dos compostos como definidos na reivindicação 1 ou 2, e
10 um veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo.

4. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2,
caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para
produzir um efeito antiangiogênico.

5. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2,
15 caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para
produzir um efeito de redução da permeabilidade vascular.

6. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2,
caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para
inibição da atividade de proteína quinase de receptores de fator de
20 crescimento.

7. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças proliferativas.

8. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o
5 tratamento de câncer.

9. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento inflamação.

10. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o
10 tratamento de doenças autoimune.

11. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças associadas a caminhos de transdução de sinais
15 operando através de receptores de fator de crescimento.