

(11) Número de Publicação: **PT 1534290 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 45/06 (2011.01) **A61P 35/02** (2011.01)
A61P 37/06 (2011.01) **A61P 29/00** (2011.01)
A61P 43/00 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.07.18**

(30) Prioridade(s): **2002.07.19 US 397256 P**
2003.02.13 US 447213 P

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.12.21**
045/2012

(73) Titular(es):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000 PRINCETON NJ 08543-4000 US

(72) Inventor(es):

LIGANG QIAN US
RAJEEV BHIDE US
ZHEN-WEI CAI US
STEPHANIE BARBOSA US
LOUIS LOMBARDO US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS INIBIDORES DE QUINASES**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS. OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) INIBEM A ACTIVIDADE DA TIROSINA QUINASE DOS RECEPTORES DE FACTORES DE CRESCIMENTO, TAIS COMO VEGFR-2 E FGFR-1, TORNANDO-OS ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-CANCERÍGENOS. OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) SÃO TAMBÉM ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS A VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL, ACTUANDO ATRAVÉS DE RECEPTORES DE FACTORES DE CRESCIMENTO.

RESUMO**"NOVOS INIBIDORES DE QUINASES"**

A presente invenção fornece compostos de fórmula (I), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos de fórmula (I) inibem a actividade da tirosina quinase dos receptores de factores de crescimento, tais como VEGFR-2 e FGFR-1, tornando-os úteis como agentes anti-cancerígenos. Os compostos de fórmula (I) são também úteis para o tratamento de outras doenças associadas a vias de transdução de sinal, actuando através de receptores de factores de crescimento.

DESCRIÇÃO

"NOVOS INIBIDORES DE QUINASES"

Campo da Invenção

Esta invenção diz respeito a compostos que inibem a actividade de tirosina quinase dos receptores de factores de crescimento, tais como VEGFR-2 e FGFR-1, tornando-os assim úteis como agentes anti-cancerígenos. Os compostos são também úteis no tratamento de outras doenças para além do cancro, que estão associadas a vias de transdução de sinal, actuando através de receptores de factores de crescimento e anti-angiogénicos, tais como VEGFR-2.

Antecedentes da invenção

Uma angiogénesis normal desempenha um papel importante numa variedade de processos, incluindo desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas, obesidade, e vários componentes da função reprodutora feminina. Uma angiogénesis indesejável ou patológica tem sido associada a estados de doença, incluindo a retinopatia diabética, psoriase, artrite reumatóide, ateroma, sarcoma de Kaposi e hemangioma, asma, cancro e doença metastática (Fan et al, 1995, *Trend Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31). Pensa-se que a alteração da permeabilidade vascular tem um papel tanto em processos normais como fisiopatológicos (Cullinan-Bove et al, 1993 *Endocrinology* 133: 829-837; Senger et al, 1993 *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324).

Os receptores tirosina quinase (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática de células. Estas moléculas transmembranares consistem caracteristicamente num domínio extracelular de ligação a ligando, ligado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio intracelular tirosina

quinase. A ligação do ligando ao receptor resulta na estimulação da actividade associada ao receptor tirosina quinase, que leva à fosforilação de resíduos tirosina, tanto no receptor como noutras proteínas intracelulares, originando uma variedade de respostas celulares. Até à data, foram identificadas pelo menos dezanove subfamílias distintas de RTK, definidas por homologia da sequência de aminoácidos. Uma destas subfamílias é presentemente composta pelo receptor fms-like tirosina quinase, Flt ou Flt1 (VEGFR-1), pelo receptor do domínio de inserção da quinase, KDR (também referido como Flk-1 ou VEGFR-2), e outro receptor fms-like tirosina quinase, Flt4 (VEGFR-3). Estudos têm mostrado que dois destes RTKs aparentados, Flt e KDR, se ligam com elevada afinidade ao factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) (De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). A ligação de VEGF a estes receptores expressos em células heterólogas tem sido associada a alterações no estado de fosforilação da tirosina de proteínas celulares e fluxos de cálcio. VEGF juntamente com factor de crescimento fibroblástico ácido e básico (aFGF e bFGF), foram identificados como tendo uma actividade promotora de crescimento celular endotelial *in vitro*. Nota-se que aFGF e bFGF se ligam- a e activam o receptor tirosina quinase designado FGFR-1. Por virtude da expressão restrita dos seus receptores, a actividade de factor de crescimento de VEGF, em contraste com a de FGFs, é relativamente específica para células endoteliais. Provas recentes indicam que VEGF é um estimulador importante tanto de angiogénese normal como patológica (Jakeman et al, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155) e permeabilidade vascular (Connolly et al, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024).

Nos adultos, as células endoteliais têm um índice de

proliferação baixo, excepto em casos de remodelação de tecido, tais como cicatrização de feridas e o ciclo reprodutor feminino, e adipogénesis. No entanto, em estados patológicos como o cancro, doenças vasculares hereditárias, endometriose, psoriase, artrite, retinopatias e aterosclerose, as células endoteliais estão activamente a proliferar-se e a organizar-se em vasos. Após exposição a estímulos angiogénicos com factores de crescimento tais como VEGF e bFGF, as células endoteliais re-entram no ciclo celular, proliferam, migram e organizam-se numa rede tridimensional. É hoje largamente aceite que a capacidade dos tumores para se expandirem e metastizarem é dependente da formação desta rede vascular.

A ligação de VEGF ou bFGF aos seus receptores correspondentes resulta em dimerização, autofosforilação em resíduos tirosina e activação enzimática. Estes resíduos fosfotirosina servem de pontos de "ancoragem" para moléculas de sinalização a jusante específicas, e activação enzimática resulta na activação EC. A disruptão destas vias deve inibir a activação celular endotelial. A disruptão da via de FGFR-1 deve também afectar a proliferação celular do tumor, uma vez que esta quinase é activada em muitos tipos de tumor, para além de células endoteliais proliferativas. Finalmente, provas recentes também sugerem que a disruptão da sinalização VEGF inibe a migração de células endoteliais, um processo crítico na formação da rede vascular.

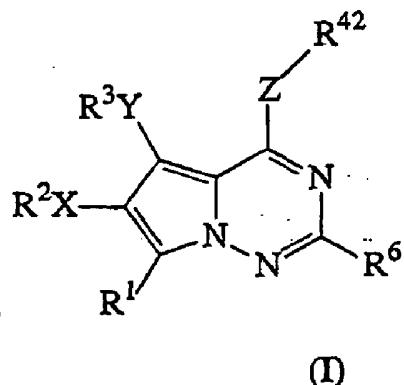
A sobre-expressão e activação de VEGFR-2 e FGFR-1 em vasculaturas associadas a tumores sugerem um papel para estas moléculas na angiogénesis de tumores. A angiogénesis e subsequente crescimento do tumor são inibidos por anticorpos direcionados contra o ligando VEGF e receptores VEGF, e por receptores solúveis VEGFR-2 truncados (com falta de uma sequência transmembranar e domínio citoplasmático quinase). Mutações dominantes

introduzidas tanto em VEGFR-2 ou FGFR-1, que resultam na perda de actividade enzimática, inibem o crescimento do tumor *in vivo*. O direcionamento antisense destes receptores ou dos seus ligandos cognatos, também inibe a angiogénese e o crescimento do tumor. Provas recentes elucidaram, em parte, as necessidades temporais destes receptores no crescimento do tumor. Parece que a sinalização VEGF é crítica no crescimento inicial do tumor, e bFGF é mais importante mais tarde, associado à expansão do tumor.

O pedido de patente PCT WO 00/71129 revela pirroltriazinas como inibidores de tirosina quinase, tornando os compostos úteis como agentes anti-cancerígenos, e para o tratamento de outras doenças associadas a vias de transdução de sinal funcionando através de receptores de factores de crescimento.

Descrição detalhada da invenção

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula I,



os seus enantiómeros, diastereómeros e sais farmaceuticamente aceitáveis, e solvatos dos mesmos, inibem a actividade tirosina quinase dos receptores de factores de crescimento, tais como VEGFR-2. Na fórmula I e ao longo de toda a especificação, os símbolos acima são

definidos como se segue:

Z é O;

X e Y são independentemente seleccionados do grupo que consiste em O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halogéneo, nitro e ciano, ou X ou Y estão ausentes;

R¹ é hidrogénio, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, halogéneo, nitro ou ciano;

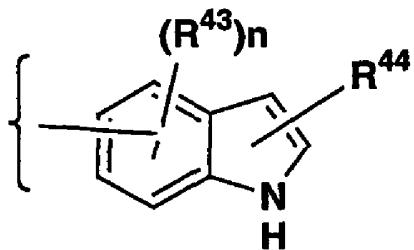
R² e R³ são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenil, alcenil substituído, alcinil, alcinil substituído, arilo, arilo substituído, heterociclo, heterociclo substituído, aralquilo, ararquil substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterocicloalquilo ou heterocicloalquilo substituído; com a condição de que quando X é halo, nitro ou ciano, R² está ausente, e quando Y é halo, nitro ou ciano, R³ está ausente;

R⁶ é H, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heterociclo, heterociclo substituído, NR⁷R⁸, OR⁹ ou halogéneo;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁸, R³⁹ e R⁴⁰ são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo, ou heterociclo substituído;

R²², R²³, R³³ e R³⁷ são independentemente seleccionados do grupo que consiste em alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo, ou heterociclo substituído;

R⁴² é



$(R^{43})_n$ em que n é igual a 0, 1 ou 2, e cada R^{43} é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, flúor, cloro e metil; e R^{44} é metil ou hidrogénio,

Com as seguintes condições de que:

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

Numa realização preferida, R^1 é hidrogénio ou metil; R^6 é hidrogénio; R^3 é alquilo C_1-C_4 não substituído; e Z é oxigénio.

Noutra realização preferida, R^1 é hidrogénio; R^3 é alquilo C_1-C_4 não substituído; Y está ausente; X é oxigénio ou azoto; R^{43} é flúor ou hidrogénio; e R^{44} é hidrogénio ou metil.

Ainda em outra realização preferida, X é oxigénio; R^2 é alquilo substituído e R^{43} é flúor.

Compostos preferidos da invenção incluem
 4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
 1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H* indol-5 iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-(aminosulfonil) aminobutan-2-ol,
 N-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-2-hidroxi-propil}- metanosulfonamida,
 (2*S*)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-

pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1, 2-diol,
 (2R)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1, 2-
 diol,
 (2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-
 2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-
 2-ol,
 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etanol,
 N-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
 pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-
 metanosulfonamida,
 (2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
 pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonil-
 butan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
 pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonil-
 butan-2-ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-
 ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-
 piperidin-4-il-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-
 piridin-4-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 {1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrolo
 (2, 1-f)[1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-metanosulfonil-
 propil}-dimetil-amina, 71
 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-

metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,
 {2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletil}-metilamina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletilico do ácido [(1R), 2S]-2-dimetilaminopropiónico,
 éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletilico do ácido [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilpentanóico ,
 éster 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilico do ácido [(1R), 2S]-2- aminopropiónico ,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonil-propoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina, e
 N-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

Compostos mais preferidos da invenção são
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
 (2S)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1, 2-diol,
 (2R)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxil-propano-1, 2-diol,
 (2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
 (2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-

2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilamina,
 éster[2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletilico do ácido [(1*R*), 2*S*]-2-dimetilaminopropiónico,
 éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletilico do ácido [(1*R*), 2*S*]-2- amino-4-metilpentanóico ,
 éster 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletilico do ácido [(1*R*), 2*S*]-2- aminopropiónico ,
 4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonil-propoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina, e
 N-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula I, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável e um agente anti-cancerígeno ou citotóxico. Numa realização preferida tal agente anti-cancerígeno ou citotóxico é seleccionado do grupo que consiste em linomida; inibidores da função da integrina $\alpha v\beta 3$; angiostatina; razoxano; tamoxifen;

toremifeno; raloxifeno; droloxiteno; iodoxifeno; acetato de megestrol; anastrozol; letrozol; borazol; exemestano; flutamida; nilutamida; bicalutamida; acetato de ciproterona; acetato de goserelina; leuprolida; finasterida; herceptina; inibidores da metaloproteinase; inibidores da função do receptor activador de plasminogène uroquinase; anticorpos de factor de crescimento; anticorpos do receptor de factor de crescimento tais como Avastin® (bevacizumabe) e Erbitux® (cetuximab); inibidores de tirosina quinase; inibidores de serina/treonina quinase; metotrexato; 5-fluorouracilo; purina; análogos de adenosina; citosina arabinosida; doxorrubicina; daunomicina; epirubicina; idarubicina; mitomicina-C; dactinomicina; mitramicina; cisplatina; carboplatina; mostarda de azoto; melfalano; clorambucil; busulfano; ciclofosfamida; ifosfamida, nitrosoureas; tiotepa; vincristina; Taxol® (paclitaxel); Taxotere® (docetaxel); análogos de epotilona; análogos de discodermolida; análogos de eleuterobina; etoposida; teniposida; amsacrina; topotecano, irinotecano; flavopiridol; modificadores de resposta biológica e inibidores de proteassoma tais como Velcade® (bortezomib).

A invenção também fornece um composto de fórmula I para uso na inibição da actividade de proteína quinase dos receptores de factores de crescimento, em que uma quantidade de dito composto terapeuticamente eficaz inibindo a proteína quinase, é para ser administrado a espécies de mamíferos com necessidade disso.

Adicionalmente, é revelado um composto de fórmula I para uso na inibição da actividade de proteína quinase de pelo menos um receptor de factor de crescimento, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz de dito composto é para ser administrado a espécies de mamíferos com necessidade disso. Numa realização preferida dito receptor de factor de crescimento, é seleccionado do grupo que

consiste em VEGFR-1 e FGFR-1.

Finalmente, é revelado um composto de fórmula I para uso no tratamento de doenças proliferativas, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz de dito composto é para ser administrado a espécies de mamíferos com necessidade disso. Numa realização preferida, a doença proliferativa é cancro.

As seguintes são definições de termos usados na presente especificação. A definição inicial fornecida para um grupo ou termo aqui, aplica-se a esse grupo ou termo ao longo da presente especificação, individualmente ou como parte de outro grupo, salvo indicação em contrário.

O termo "alquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada não substituídos de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 7 átomos de carbono. A expressão "alquilo de cadeia curta" refere-se a grupos alquilo não substituídos de 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "alquilo substituído" refere-se a um grupo alquilo substituído por, por exemplo, de um a quatro substituintes, tais como, halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoílo, ariloxi, alcanoiloxi, amina, alquilamina, arilamina, aralquilamina e aminas di-substituídas em que os 2 substituintes amina são seleccionados a partir de alquilo, arilo ou aralquilo; alcanoilamina, aroilamina, aralcanoilamina, alcanoilamina substituída, arilamina substituída, aralcanoilamina substituída, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamida, por exemplo, SO_2NH_2 , sulfonamida substituída, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por exemplo, CONH_2 , carbamilo substituído, por exemplo, CONHalquil , CONHarilo , CONHaralquilo ou casos em que existem dois substituintes no azoto seleccionado a partir de alquilo, arilo ou aralquilo; alcoxicarbonil, arilo,

arilo substituído, guanidino e heterociclos, tais como, indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirrolidil, piridil e pirimidil. Onde anotado acima, onde o substituinte é adicionalmente substituído será com alquilo, alcoxi, arilo ou aralquilo.

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

O termo "arilo" refere-se a grupos de hidrocarboneto aromáticos monocíclicos ou bicíclicos, tendo de 6 a 12 átomos de carbono na porção do anel, tais como fenil, naftil, bifenil e os grupos difenil, cada um dos quais pode ser substituído.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo arilo ligado directamente através de um grupo alquilo, tal como benzilo.

O termo "arilo substituído" refere-se a um grupo arilo substituído por, por exemplo, de um a quatro substituintes tais como alquilo, alquilo substituído, halo, trifluorometoxi, trifluorometil, hidroxi, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, amina, alquilamina, aralquilamina, dialquilamina, alcanoilamina, tiol, alquiltio, ureído, nitro, ciano, carboxi, carboxialquil, carbamilo, alcoxicarbonil, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfônico, alquisulfonil, sulfonamida e um ariloxi. O substituinte pode ser subsequentemente substituído por hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo substituído, alquilo substituído ou aralquilo.

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

O termo "alcenilo" refere-se a grupos de

hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, de preferência 2 a 15 átomos de carbono, e mais preferencialmente 2 a 8 átomos de carbono, possuindo de uma a quatro ligações duplas.

O termo "alcenilo substituído" refere-se a um grupo alcenilo substituído por, por exemplo, de um a dois substituintes, tais como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, amina, alquilamina, dialquilamina, alcanoilamina, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonil, sulfonamida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo substituído, guanidino, indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirrolidil, piridil e pirimidil.

O termo "alcinil" refere-se a grupos de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, de preferência 2 a 15 átomos de carbono, e mais preferencialmente 2 a 8 átomos de carbono, possuindo de uma a quatro ligações triplas.

O termo "alcinil substituído" refere-se a um grupo alcinil substituído por, por exemplo, um substituinte, tal como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, amina, alquilamina, dialquilamina, alcanoilamina, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonil, sulfonamida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo substituído, guanidino e heterociclo, por exemplo, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirrolidil, piridil e um pirimidil.

O termo "cicloalquil" refere-se a sistemas de anéis de hidrocarbonetos cílicos saturados opcionalmente substituídos, de preferência contendo 1 a 3 anéis e 3 a 7 carbonos por anel, que podem ser ainda subsequentemente fundidos com um anel carbocíclico insaturado de C₃-C₇. Grupos exemplares incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclodecil, ciclododecil, e adamantil. Substituintes exemplares incluem um ou mais grupos alquilo como acima

descrito, ou um ou mais grupos dos descritos acima como substituintes alquilo.

Os termos "heterociclo" e "heterocíclico" referem-se a um grupo cíclico, totalmente saturado ou insaturado, aromático ou não aromático, opcionalmente substituído, por exemplo, que é um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 11 membros, ou tricíclico de 10 a 15 membros, que 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 seleccionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos de azoto e de enxofre podem também, opcionalmente, ser oxidados, e os heteroátomos de azoto podem também, opcionalmente, ser quaternizados. O grupo heterocíclico pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono.

Grupos exemplares de heterocíclicos monocíclicos incluem pirrolidinil, pirrolil, pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolinil, isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridil, N-oxo-piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1, 3-dioxolan e tetrahidro-1, 1-dioxotienil, dioxanil, isotiazolidinil, tietanil, tiranil, triazinil, e triazolil.

Grupos exemplares bicíclicos heterocíclicos incluem 2, 3-dihidro-2-oxo-1H-indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzotienil, quinuclidinil, quinolinil, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinil,

isoquinolinil, benzimidazolil, benzopiranol, indolizinil, benzofuril, cromonil, coumarinil, cinolinil, quinoxalinil, indazolil, pirrolopiridil, furopiridinil (tal como furo [2, 3-c] piridinil, furo [3, 1-b] piridinil] ou furo [2, 3-b] piridinil), dihidroisoindolil, dihidroquinazolinil (tal como 3, 4-dihidro-4-oxo-quinazolinil), benzisotiazolil, benzisoxazolil, benzodiazinil, benzimidazolil, benzofurazanil, benzotriazolil, benzopirazolil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzotienil, dihidrobenzotriopiranil, dihidrobenzotriopiranil sulfona, dihidrobenzopiranil, indolinil, indolil, isocromanil, isoindolinil, naftiridinil, ftalazinil, piperonil, purinil, piridopiridil, quinazolinil, tetrahidroquinolinil, tienofuril, tienopiridil e tienotienil.

Substituintes exemplares incluem um ou mais grupos alquilo ou aralquilo tal como descritos acima, ou um ou mais grupos descritos acima como substituintes alquilo. Também estão incluídos heterociclos mais pequenos, tais como, epóxidos e aziridinas.

O termo "heteroátomos" deve incluir oxigénio, enxofre e azoto.

Os compostos de fórmula I podem formar sais que estão também dentro do âmbito da presente invenção. Sais farmaceuticamente aceitáveis (ou seja, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais também sejam úteis, por exemplo, no isolamento ou purificação dos compostos da presente invenção.

Os compostos de 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 e lisina. Tais sais podem ser formados tal como conhecido para os peritos na tecnologia.

Os compostos de fórmula I podem formar sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais sais incluem aqueles formados com cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico e vários outros (por exemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartaratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos e salicilatos). Tais sais podem ser formados tal como conhecido para os peritos na tecnologia.

Além disso, podem ser formados zwiteriões ("saís internos").

Todos os estereoisómeros dos compostos da presente invenção estão contemplados, quer em mistura ou em forma pura ou substancialmente pura. A definição dos compostos de acordo com a invenção engloba todos os possíveis estereoisómeros e as suas misturas. Envolve particularmente as formas racémicas e os isómeros ópticos isolados que tenham a actividade especificada. As formas racémicas podem ser resolvidas por métodos físicos, tais como, por exemplo, cristalização fraccionada, separação ou cristalização de derivados de diastereoméricos, ou separação por cromatografia em coluna quiral. Os isómeros ópticos individuais podem ser obtidos pelos métodos convencionais a partir dos racematos, tais como, por exemplo, formação de sal com um ácido opticamente activo seguido por cristalização.

Além disso, deverá ser entendido que solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos de fórmula I, estão também dentro do âmbito de aplicação da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na tecnologia.

Uso e utilidade

A presente invenção baseia-se na descoberta de que certas pirrolotriazinas são inibidores de proteínas

quinases. Mais especificamente, inibem os efeitos de VEGF, uma propriedade de valor no tratamento de estados de doença associados com a angiogénese e/ou aumento da permeabilidade vascular, tal como o cancro. A invenção está relacionada com uma composição farmacêutica do composto de fórmula I, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidrato dos mesmos, e um veículo farmaceuticamente aceitável no tratamento do distúrbio hiperproliferativo em mamífero. Em particular, a referida composição farmacêutica é esperada inibir o crescimento de aqueles tumores sólidos primários e recorrentes, os quais estão associados com VEGF, especialmente aqueles tumores que são significativamente dependentes de VEGF para o seu crescimento e propagação, incluindo, por exemplo, os cancros de bexiga, células escamosas, cabeça, colo-rectal, esófago, ginecológico (como ovário), pâncreas, mama, próstata, pulmão, vulva, pele, cérebro, trato geniturinário, sistema linfático (tais como tiróide), estômago, laringe, e pulmão. Numa outra realização, os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de distúrbios não cancerígenos, tais como diabetes, retinopatia diabética, psoriase, artrite reumatóide, obesidade, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crónicas (incluindo glomerulonefrite proliferativa e diabetes induzida por doença renal), ateroma, reestenose arterial, doenças auto-imunes, inflamação aguda e doenças oculares com proliferação de vasos da retina, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade e degeneração macular. A invenção também se refere a prevenção de implante de blastócito num mamífero, tratamento de aterosclerose, eczema, esclerodermia, hemangioma. Os compostos da presente invenção possuem boa actividade contra o receptor tirosina quinase VEGF, enquanto possuem alguma actividade contra outras tirosina quinases.

Assim, de acordo com um aspecto adicional da invenção, é proporcionada a utilização de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização na produção de um anti-angiogénico e/ou uma redução no efeito de permeabilidade vascular num animal mamífero, tal como um ser humano.

De acordo com uma característica adicional da invenção está o acima mencionado uso de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, tal como aqui definido antes, em que uma quantidade eficaz de o referido composto é para ser administrada ao referido animal.

Os compostos aqui descritos também inibem outros receptores de tirosina quinases incluindo HER1 e HER2, e são portanto úteis no tratamento de desordens proliferativas, tais como a psoriase e cancro. O receptor de quinase HER1 tem sido mostrado ser expresso e activado em muitos tumores sólidos, incluindo pulmão de células não-pequenas, colo-rectal, e cancro da mama. Similarmente, o receptor de quinase HER2 tem sido mostrado ser sobre-expresso no cancro da mama, ovário, pulmão e gástrico. Anticorpos monoclonais que regulam negativamente a abundância do receptor HER2 ou que inibem a sinalização pelo receptor HER1, têm mostrado eficácia anti-cancerígena em estudos pré-clínicos e clínicos. É, portanto, esperado que os inibidores de quinases HER1 e HER2 terão eficácia no tratamento de tumores que dependem de sinalização a partir de qualquer um dos dois receptores. A capacidade destes compostos para inibir HER1 mais além, adiciona à sua utilização como agentes anti-angiogénicos. Consulte os seguintes documentos e referências aí citadas: Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., e Slamon, D. J., "Multinational study of

the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", J. of Clin. Oncol. 17(9), pág. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnell, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., e Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", J. Clin. Oncol. 18(4), pág. 904-914 (2000).

Além disso, os compostos de fórmula I desta invenção podem ser utilizados como contraceptivos em mamíferos.

O tratamento anti-proliferativo, anti-angiogénico e/ou redução de permeabilidade vascular aqui definido antes, pode ser aplicado como uma terapia única ou pode envolver, para além de um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias, e/ou tratamentos. Tal tratamento conjunto pode ser atingido por via de administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Os compostos da presente invenção podem também ser úteis em combinação com conhecidos agentes anti-cancerígenos e agentes citotóxicos e tratamentos, incluindo radiação. Se formulada como uma dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos da presente invenção dentro da gama de dosagem descrita abaixo, e o outro agente farmaceuticamente activo, dentro da sua gama de dosagem aprovada. Os compostos de fórmula I podem ser utilizados sequencialmente com conhecidos anti-cancerígenos ou agentes citotóxicos e de tratamento, incluindo a radiação quando uma formulação de combinação é inapropriada.

No campo da oncologia médica é prática comum usar uma combinação de diferentes formas de tratamento para

tratar cada paciente com cancro. Em oncologia médica o (s) outro (s) componente (s) de tal tratamento conjunto, para além do tratamento anti-proliferativo, anti-angiogénico e/ou redução da permeabilidade vascular aqui definido antes, podem ser: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode abranger três categorias principais de agente terapêutico:

- (i) agentes anti-angiogénicos que trabalham por diferentes mecanismos, daqueles aqui definidos anteriormente (por exemplo, linomida, inibidores da função de integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano);
- (ii) agentes citostáticos tais como anti-estrogénios (por exemplo tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestogénios (por exemplo acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo anastrozol, letrozole, borazol, exemestano), anti-hormonas, anti-progestogénios, anti-andrógenos (por exemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo acetato de goserelina, leuprolida), inibidores de testosterona 5 α -dihidroreductase (por exemplo finasterida), inibidores farnesiltransferase, agentes anti-invasão (por exemplo inibidores de metaloproteinases como marimastate e inibidores da função receptor de activador de plasminogénio uroquinase) e inibidores da função de factor de crescimento (tais factores de crescimento incluem, por exemplo, EGF, FGF, factor de crescimento derivado de plaquetas e factores de crescimento de hepatócitos, tais inibidores incluem anticorpos de factor de crescimento, anticorpos de receptor de factor de crescimento, tais como Avastin® (bevacizumabe) e Erbitux® (cetuximab); inibidores de tirosina quinase e inibidores de serina/treonina quinase); e
- (iii) medicamentos anti-proliferativos/anti-neoplásicos e

suas combinações, tal como usados em oncologia médica, tais como anti-metabolitos (por exemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, análogos de purina e adenosina, arabinósido de citosina); Antibióticos intercalantes anti-tumorais (por exemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo cisplatina, carboplatina); agentes alquilantes (por exemplo mostarda de azoto, melfalano, clorambucil, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa; agentes anti-mitóticos (por exemplo alcalóides vinca como vincristina e taxóides como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) e agentes microtúbulos mais recentes, tais como análogos de epotilona, análogos de discodermolido, e análogos de eleuterobina); inibidores de topoisomerases (por exemplo epipodofilotoxinas como etoposido e teniposido, amsacrina, topotecano); inibidores do ciclo celular (por exemplo flavopiridol); modificadores da resposta biológica e inibidores de proteassoma, tais como Velcade® (bortezomib).

Como afirmado acima, os compostos de fórmula I da presente invenção são de interesse pelos seus efeitos anti-angiogénicos e/ou redução da permeabilidade vascular. Tais compostos da invenção são esperados ser úteis numa ampla gama de estados de doença, incluindo cancro, diabetes, psoriase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, obesidade, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, reestenose arterial, doenças auto-imunes, inflamação aguda e doenças oculares associadas com proliferação de vasos da retina, tais como retinopatia diabética.

Mais especificamente, os compostos de fórmula I são úteis no tratamento de uma variedade de cancros, incluindo os seguintes:

- carcinoma, incluindo o da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo cancro do pulmão de células pequenas, esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, colo do útero, tiróide, próstata e pele, incluindo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas e linfoma de Burkett;
- tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielóides agudas e crónicas, síndrome mielodisplásico e leucemia promielocítica;
- tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrosarcoma e rhabdomiosarcoma;
- tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas; e
- outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratoctantoma, cancro folicular da tiróide e sarcoma de Kaposi.

Devido ao papel-chave das quinases na regulação de proliferação celular em geral, os inibidores podem agir como agentes citostáticos reversíveis, que podem ser úteis no tratamento de qualquer processo de doença que apresente proliferação celular anormal, por exemplo, hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatosa familiar, neurofibromatose, aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, psoriase, glomerulonefrite, restenose após angioplastia ou cirurgia vascular, formação de cicatriz hipertrófica, doença inflamatória do intestino, rejeição de transplante, choque endotóxico, e infecções fúngicas.

Compostos de fórmula I podem induzir ou inibir a apoptóse. A resposta apoptótica é aberrante numa variedade

de doenças humanas. Os compostos de fórmula I, como moduladores da apoptose, serão úteis no tratamento do cancro (incluindo os tipos mencionados aqui anteriormente), infecções virais (incluindo vírus do herpes, vírus da varíola, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis e adenovírus), prevenção do desenvolvimento de SIDA em indivíduos infectados pelo VIH, doenças auto-imunes (incluindo lúpus sistémico, eritematose, glomerulonefrite auto-imune, artrite reumatóide, psoriase, doença inflamatória do intestino, e diabetes mellitus auto-imune), desordens neurodegenerativas (incluindo doença de Alzheimer, demência relacionada com a SIDA, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinal e degeneração cerebelar), síndromes mielodisplásicas, anemia aplástica, lesão isquémica associada com enfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e ferimento de reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado induzidas por toxinas ou relacionadas com o álcool, doenças hematológicas (incluindo anemia crónica e anemia aplástica), doenças degenerativas do sistema músculo-esquelético (incluindo osteoporose e artrite), rinosinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças renais e dor do cancro.

Os compostos de fórmula I são especialmente úteis no tratamento de tumores que tenham uma alta incidência de actividade da tirosina quinase, tais como de cólon, pulmão, e tumores pancreáticos. Mediante a administração de uma composição (ou uma combinação) dos compostos da presente invenção, o desenvolvimento de tumores num hospedeiro mamífero é reduzido.

Os compostos de fórmula I podem também ser úteis no tratamento de outras doenças para além do cancro, que podem estar associadas com vias de transdução de sinal, operando através de receptores de factor 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 numa maneira clássica usando veículos sólidos ou líquidos, diluentes e aditivos apropriados para o modo de administração desejado. Por via oral, os compostos podem ser administrados sob a forma de comprimidos, cápsulas, grânulos e pós. Os compostos podem também ser administrados como suspensões que utilizam veículos adequados ao presente modo de administração. Os compostos podem ser administrados numa gama de dosagem de 0,05 a 300 mg/kg/dia, de preferência menos do que 200 mg/kg/dia, numa dose única ou em 2 a 4 doses divididas.

Ensaios biológicos

Ensaios de VEGFR-2 e FGFR-1 quinase:

Reagentes Solução stock	Concentração final	
	VEGFR-2	FGFR-1
Tris pH 7,0	20 mM	20 mM
BSA 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
MnCl ₂ (1M)	1,5 mM	0,5 mM
MgCl ₂ (1M)	-----	0,5 mM
DTT (1M)	0,5 mM	0,5 mM
Stock de enzima em 10 % glicerol (1 mg/ml)	7,5 ng/rxn	30 ng/rxn
Poli glu/tir (10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml
ATP (1 mM)	2,5 µM	1,0 µM
γ-ATP (10 µCj/µl)	0,5 µCi/ml	0,5 µCi/ml

Misturas de incubação usadas para o ensaio de VEGFR-2 ou FGFR-1 contêm o substrato sintético poli glu/tir, (4:1), ATP, ATP-γ-³³P e tampão contendo Mn ⁺⁺ e/ou Mg ⁺⁺, DTT, BSA, e tampão Tris. A reacção é iniciada pela adição de enzima, e após 60 minutos à temperatura ambiente

é terminada por adição de TCA a 30 % para uma concentração final de TCA a 15 %. Os inibidores são levados a 10 mM em DMSO a 100 %. Os ensaios são preparados num formato de 96 poços em quadruplicado. Os compostos são diluídos 1:500 em DMSO a 100% e, em seguida, 1:10 em água para uma concentração final de DMSO de 10%. 10 μ L são adicionados às linhas B-H num formato de 96 poços de DMSO a 10%. 20 μ L de composto é adicionado à linha A, a uma concentração 5 vezes mais elevada do que as condições de funcionamento. Dez μ L são transferidos para cada linha, seguido por seis diluições em série, com mistura, e na linha F 10 μ L são descartados. A linha G é um controlo sem composto, e a linha H é sem composto e sem controlo de enzima. A enzima e o substrato são distribuídos usando uma estação Tomtec Quadra.

As placas são cobertas com topos de placas pegajosas, incubadas a 27 °C durante 60 minutos, e em seguida, precipitadas com ácido com TCA durante 20 minutos em gelo. O precipitado é transferido para microplacas UniFilter-96, GF/C, utilizando uma colhedora Tomtec ou Packard FilterMate. A actividade é determinada pela quantificação da radioactividade incorporada, usando um Contador de Cintilação de Microplacas Packard Top-Count após a adição do cocktail Microscint-20 em cada poço seco das microplacas UniFilter.

Os presentes compostos inibem as quinases VEGFR-2 e FGFR-1 com valores IC_{50} entre 0,001 a 10 μ M. Os compostos preferidos têm valores IC_{50} de menos de 0,3 μ M.

Estes compostos são selectivos contra as enzimas quinase VEGFR-2 e FGFR-1. Eles têm actividade mínima contra HER-2, quinases CDK, quinases LCK e Src. A actividade contra estas quinases é > 2 μ M.

Métodos de preparação

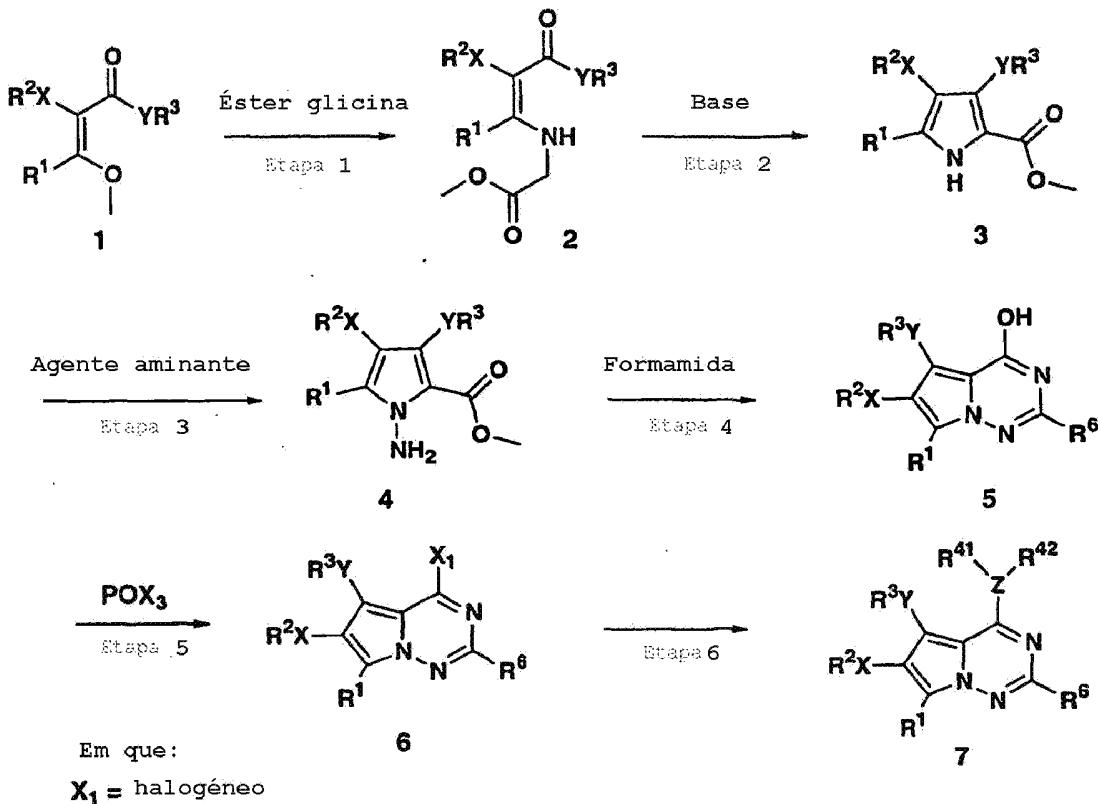
Certos compostos de fórmula I podem ser preparados de acordo com os seguintes esquemas, e os conhecimentos de

um perito na tecnologia.

Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C) a menos que indicado de outra forma. Purificações HPLC preparativas de fase reversa (FR) foram feitas em colunas de fase reversa (FR) C18 usando misturas de água/metanol com TFA a 0,1 % como solução tampão. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por, pelo menos, RMN de protão e CL/EM. Durante o trabalho das reacções, o extracto orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) a menos que mencionado em contrário.

As seguintes abreviações são utilizadas para os reagentes comumente usados. NMM; N-metilmorfolina, DIBAL; hidreto de diisobutilalumínio, reagente BOP; hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (trimetilamina) fosfónio, DCE; dicloroetano, K_2CO_3 ; carbonato de potássio, KOH; hidróxido de potássio, DCC; diciclohexil carbodiimida, EDCl; cloridrato 1-(dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida, RT; temperatura ambiente, HOEt; hidroxibenzotriazol, DCM; diclorometano, CbzCl; cloreto de clorobenzoil, mCPBA; ácido metacloroperbenzóico, $NaHCO_3$; bicarbonato de sódio, HCl; ácido clorídrico, TFA; ácido trifluoroacético, NH_4Cl ; cloreto de amónia, DIPEA; diisopropilamina, Et_3N ; trietilamina, Na_2SO_4 ; sulfato de sódio, DEAD; azodicarboxilato de dietilo, DPPA; difenilfosforilazida, DMF; dimetil formamida, THF; tetra-hidrofurano,

Esquema 1



Z é seleccionado do grupo que consiste em O, S, N, OH, e Cl, com as ressalvas de que quando Z for O ou S, R^{41} está ausente, e quando Z for OH ou Cl, ambos R^{41} e R^{42} estão ausentes, e quando Z é N, então R^{41} é H; as restantes variáveis são definidas conforme estabelecido na fórmula I acima.

Compostos, em que Z é outro que não 0 não estão sujeitos às reivindicações, e apenas para referência.

Etapa 1

A primeira etapa é efectuada pela reacção de um malonato (1) opcionalmente substituído, tal como onde XR^2 é um éster e YR^3 é metilo, com um éster de glicina na presença de uma base suave para obter o composto 2.

Etapa 2

O composto 2 deste esquema pode então ser ciclizado na presença de uma base, tal como terc-butóxido de potássio, para obter o composto 3.

Etapa 3

O produto 3 deste esquema é feito reagir com um reagente de aminaçāo, tal como ácido hidroxilamina-O-sulfónico ou cloroamina, na presença de uma base tal como KOH ou hidreto de sódio para formar o produto 4.

Etapa 4

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

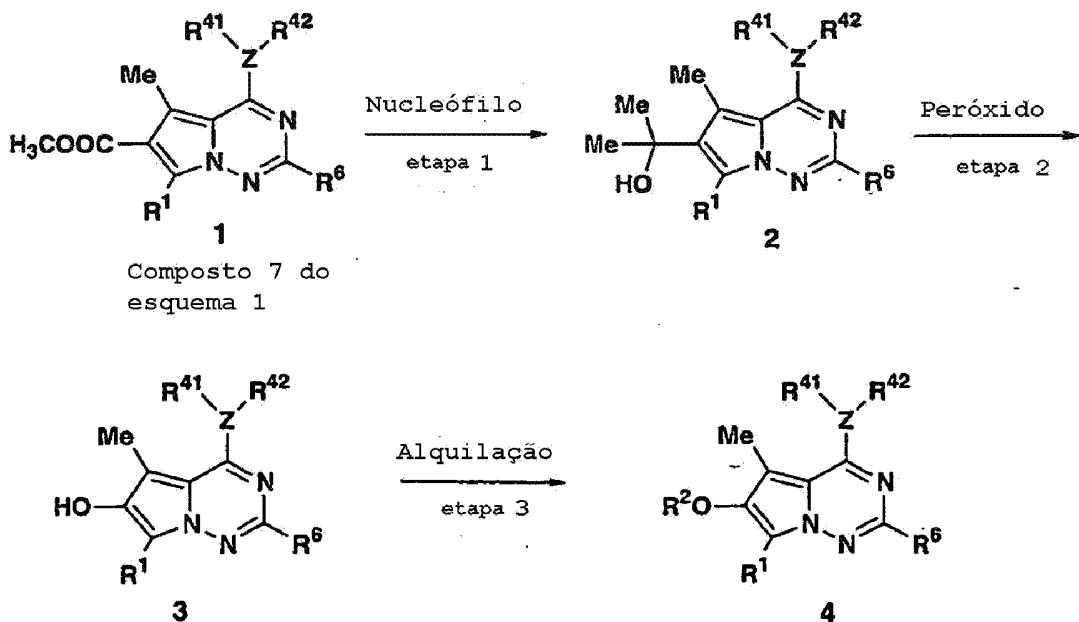
Etapa 5

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

Etapa 6

O composto 6 é feito reagir com uma amina, tal como uma anilina, ou um fenol, num solvente orgânico, tal como acetonitrilo ou DMF, para formar o produto 7 do Esquema 1.

Esquema 2



em que Z , R^{41} e R^{42} são definidos como descrito no esquema 1.

Etapa 1

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

Etapa 2

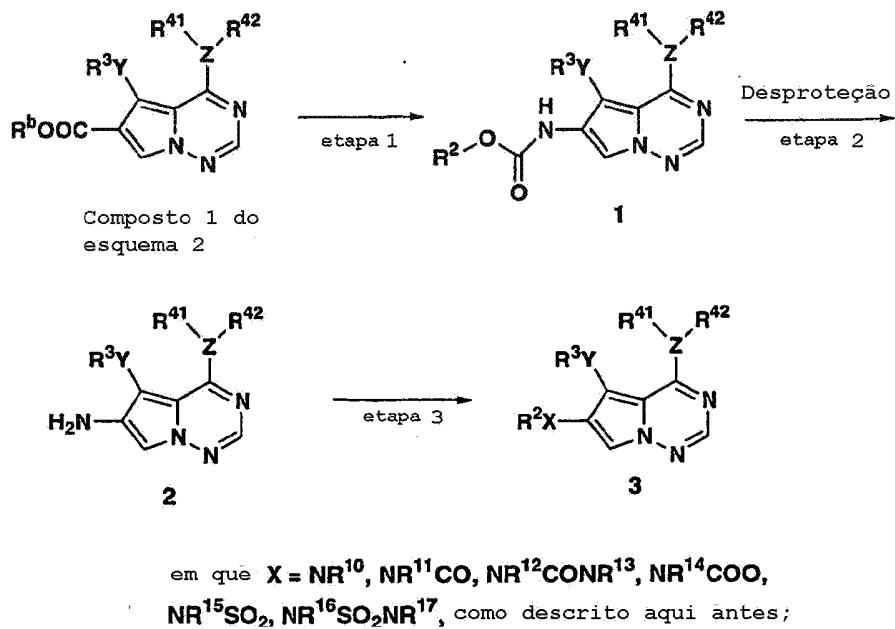
O composto 2 deste esquema pode então ser tratado com um peróxido, tal como peróxido de hidrogénio ou perborato de sódio, na presença de um ácido de Lewis, tal como trifluoreto de boro, a baixa temperatura para proporcionar o composto fenólico 3 do Esquema 2.

Etapa 3

A alquilação do grupo fenólico do composto 3 deste esquema com um agente de alquilação, tal como bromoetano na presença de uma base, tal como hidreto de sódio proporcionaria o composto 4 do Esquema 2.

Alternativamente, o composto 3 pode ser tratado com um álcool sob condições Mitsunobu onde no composto 3 e um álcool são agitados na presença de trifenil fosfina e DEAD para obter o composto 4 do Esquema 2.

Esquema 3



em que Z, R^{41}, R^{42} são definidos como descrito no esquema 1.

Etapa 1

O composto 1 do Esquema 2 é convertido para ácido carboxílico por tratamento com uma base, tal como KOH aquoso. Este ácido sofre rearranjo de Curtius por tratamento com azida de difenil fosforilo na presença de um álcool, tal como álcool benzílico, num solvente orgânico, tal como 1,4-dioxano, para dar o composto 1 deste esquema.

Etapa 2

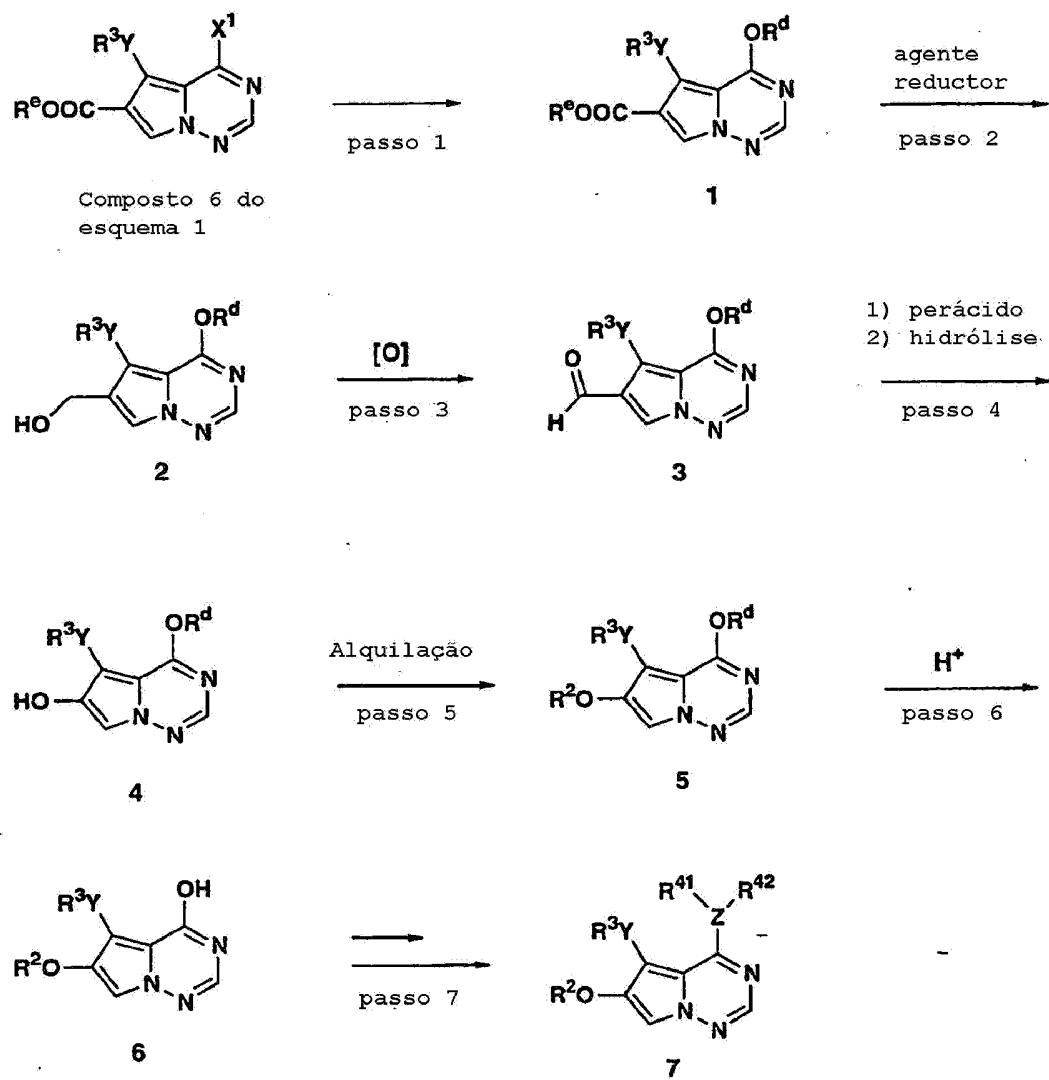
A desproteção do grupo carbamato é alcançada, quando, opcionalmente, protegidos por grupos tais como carbobenziloxi (Cbz), por hidrogenação sobre um

catalisador, tal como paládio para dar o composto 2 deste esquema.

Etapa 3

O grupo amino do composto 2 deste esquema sofre acilação, por exemplo, por tratamento com um ácido carboxílico na presença de um agente de acoplamento, tal como DCC, ou sofre sulfonilação, por exemplo, por tratamento com um cloreto de sulfonilo. Alternativamente, o grupo amino do composto 2 deste esquema é alquilado com halogenetos de alquilo ou sofre aminação redutiva com aldeídos, na presença de um agente de redução, tal como cianoborohidreto de sódio ou de boro hidreto de sódio.

Esquema 4



Z , R^{41} , R^{42} são definidos como descrito no esquema 1;

Etapa 1

O composto 6 do Esquema 1 é convertido para um éter (eterificado) na posição 4, por exemplo, por tratamento com anião fenóxido ou metóxido.

Etapa 2

Redução com um agente redutor, tal como hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL), num solvente orgânico, tal como tolueno, proporciona o álcool 2 deste esquema.

Etapa 3

A oxidação do álcool é alcançada por tratamento do composto 2 deste esquema, por exemplo, com dióxido de manganês (MnO_2), a uma temperatura elevada num solvente orgânico, tal como o tolueno.

Etapa 4

O tratamento do composto 3 deste esquema com um oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzóico (m-CPBA), num solvente orgânico, tal como diclorometano (DCM), seguido por hidrólise aquosa com uma base, tal como bicarbonato de potássio, proporciona o hidroxilo do composto 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, desde 0 °C a 100 °C, proporciona o composto 5.

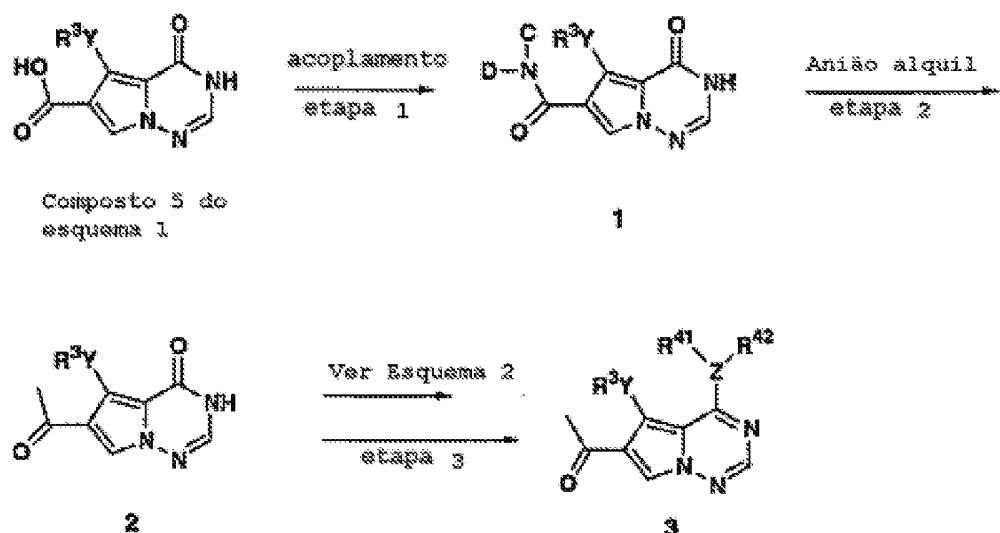
Etapa 6

A hidrólise do composto 5 deste esquema é conseguida por tratamento com um ácido, tal como HCl aquoso, a uma temperatura elevada, originando o composto 6.

Etapa 7

O composto 6 deste esquema é convertido no composto 7 usando procedimentos análogos aos descritos no Esquema 1. Z, R⁴¹, R⁴² são definidos como descrito no esquema 1;

Esquema 5



C, D = Me, OMe, NHHN₂, H, independentemente

Etapa 1

O composto 5 do Esquema 1, no qual XR^2 = ácido carboxílico, pode ser tratado com uma amina, tal como amónia, N, O-dimetilhidroxil amina ou hidrazina substituída, na presença de um agente de acoplamento, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) para obter o composto 1 como uma amida ou uma hidrazida.

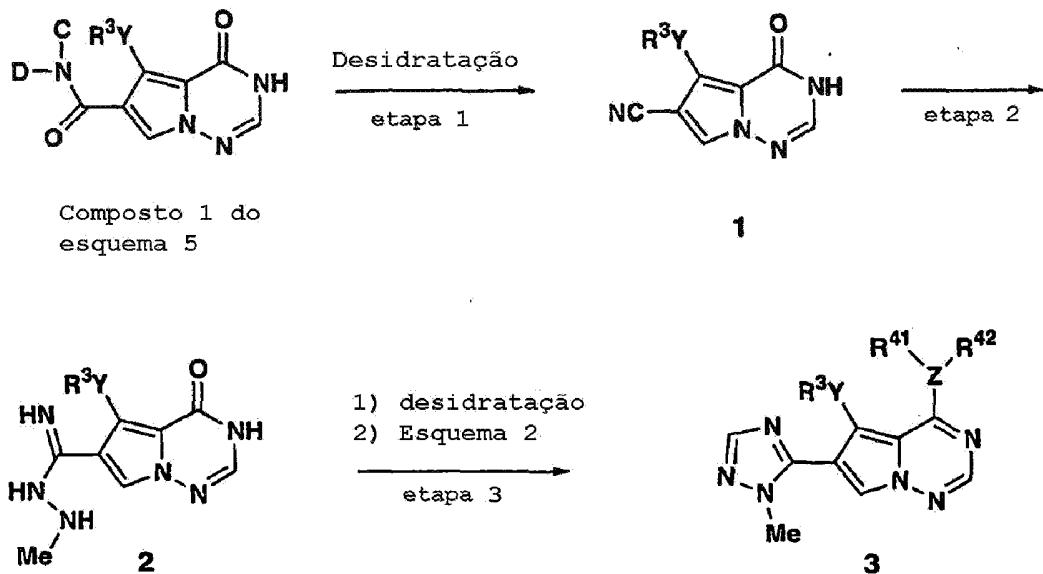
Etapa 2

Quando a amina utilizada na Etapa 1 é N, O-dimetilhidroxil amina, o composto resultante pode ser tratado com um agente de alquilação, tal como metillítio, para obter o composto 2.

Etapa 3

O composto 2 deste esquema pode depois ser convertido no composto 3, tal como descrito no Esquema 1.

Esquema 6



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

Z, R⁴¹, R⁴² são definidos como descrito no esquema 1;

Etapa 1

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

Etapa 2

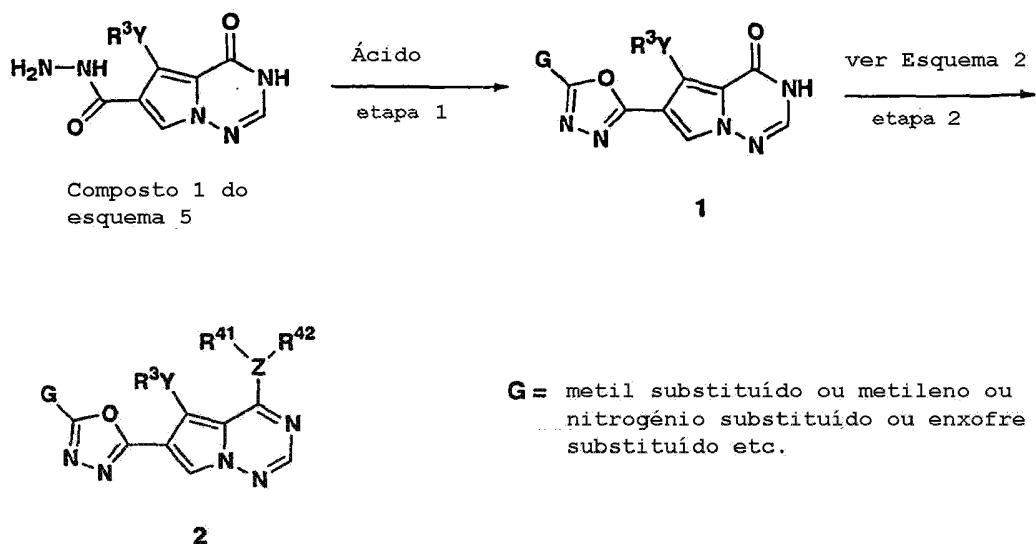
O composto 1 deste esquema pode então ser tratado com um ácido forte, tal como ácido sulfúrico num álcool, tal como etanol, para se obter um imidato, o qual pode em seguida ser tratado com uma hidrazina substituída, tal como metil hidrazina, para obter o composto 2.

Etapa 3

O composto 2 deste esquema pode então ser tratado com um agente de desidratação, tal como oxicloreto de fósforo, para se obter um cloroimidato intermédio, que quando tratado depois com uma anilina apropriada ou fenol

proporciona o composto 3 deste esquema, tal como descrito no esquema 1.

Esquema 7



Z, R⁴¹, R⁴² são definidos como descrito no esquema 1;

Etapa 1

Quando a amina utilizada 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 oxicloreto de fósforo, ou um éster acetimidico substituído ou cloreto de fosgénio imidinium para obter o composto 1.

Etapa 2

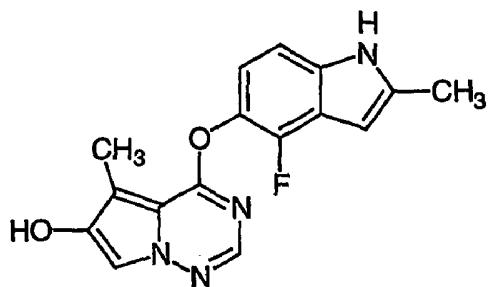
O composto 1 pode em seguida ser convertido no composto 2, tal como descrito antes no Esquema 2.

Além disso, outros compostos de fórmula I podem ser preparados utilizando procedimentos geralmente conhecidos para os peritos na tecnologia. Em particular, os exemplos seguintes fornecem métodos adicionais para a preparação de compostos da presente invenção.

A invenção será agora melhor descrita

através dos seguintes exemplos de trabalho, que são formas de realização preferidas da invenção. Estes exemplos são ilustrativos ao invés de limitantes.

exemplo 1



4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

A. éster etílico do ácido 4-Cloro-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico

Uma mistura de éster etílico do ácido 4-hidroxi-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (60,0 g, 271,2 mmol, para a preparação ver WO 0071129), oxicloreto de fósforo (30,3 mL, 325,4 mmol) e diisopropiletil amina (37,7 mL, 217 mmol) em tolueno (800 mL) foi aquecida a refluxo sob atmosfera de árgon durante 18 h, e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada em evaporador rotativo e o resíduo foi diluído com diclorometano (1000 mL) e solução de bicarbonato de sódio fria (300 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. A fase orgânica separada foi lavada com salmoura fria (300 mL), seca, e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, e eluído com diclorometano para proporcionar o composto pretendido (64,8 g, 99 %) como um sólido amarelo.

B. éster etílico do ácido 4-Etoxi-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico

Foi adicionado a uma solução do composto A do presente exemplo (23 g, 96 mmol) em tetrahidrofurano (0,6 L) sob argon a 0 °C, etóxido de sódio em etanol (21 % p/p, 43 mL, 115,2 mmol), gota a gota durante 20 min. A reacção foi agitada a 0 °C durante 1 h, diluída com acetato de etilo, e lavada com solução de cloreto de amónia e salmoura. A fase orgânica foi seca, concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo-se com diclorometano seguido por 50 % de acetato de etilo em hexanos, para proporcionar o composto desejado (23,5 g, 98 %) como um sólido branco. CL/EM; $(M + H)^+ = 250,17$

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

Foi adicionado lentamente a uma solução do composto B deste exemplo em THF (2,5 L) a 0 °C brometo de metil magnésio (3 M em Et_2O 360 mL, 1,08 mol) com funil de adição. A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, na qual, agitação foi continuada durante 4 h. A reacção foi extinta por uma solução de cloreto de amónia, e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio, e seca, para dar o composto desejado (78 g, 100 %) como um sólido amarelo. CL/EM; $(M + H)^+ = 236,1$

D. 4-Etoxi-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

Uma mistura de peróxido de hidrogénio (30 %, 10,3 mL, 178,5 mmol) e de eterato dietílico de trifluoreto de boro (271,4 mL, 2,14 mol) foi agitada a 0 °C durante 30 min. Foi em seguida arrefecida para -20 °C, e foi adicionada uma solução do composto C deste exemplo (30 g, 129,5 mmol) em diclorometano (1,45 L) a -15 °C. A mistura de reacção atingiu -3 °C, e foi em seguida arrefecida para -40 °C. Foi adicionada a esta mistura uma solução saturada de sulfito de sódio, com agitação. A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo, seca, e concentrada em

vácuo para proporcionar o Composto D (26 g, 76 %). CL/EM; $(M + H)^+ = 194,2$

E. 6-Benziloxi-4-etoxi-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura do composto D deste exemplo (1 g, 5,2 mmol), brometo de benzilo (0,62 mL, 5,2 mmol) e carbonato de potássio (2,1 g, 15,5 mmol) em dimetil formamida (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. A reacção foi diluída com acetato de etilo, e lavada com água, solução de cloreto de lítio a 10% e salmoura. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo para dar o Composto E (1 g) como sólido amarelo, que foi utilizado sem purificação adicional para a próxima etapa.

F. 6-Benziloxi-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol

O composto E deste exemplo (90 g, em bruto) em HCl 1N (600 mL) e etanol (800 mL) foi aquecido a refluxo durante 4 h. Precipitou um sólido que foi recolhido por filtração, lavado com um solvente misto (água / etanol / metanol = 4/4/2), e seco para dar um sólido branco, que foi lavado com diclorometano para proporcionar o composto F (65g) como um sólido branco. CL/EM; $(M + H)^+ = 256,2$

G. 6-Benziloxi-4-cloro-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura do composto F deste exemplo (10 g, 39,2 mmol), oxicloreto de fósforo (4,4 mL, 47,1 mmol) e diisopropiletil amina (5,5 mL, 31,4 mmol) em tolueno (150 mL) foi agitada a 85 °C durante 2 h, e em seguida foi adicionado mais oxicloreto de fósforo (1,1 mL, 11,8 mmol). Após 2 h, foi adicionado oxicloreto de fósforo (1,1 mL, 11,8 mmol) adicional. A mistura de reacção foi continuamente agitada a 85 °C por 1 h, e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com uma solução fria de bicarbonato de sódio, seco, e concentrado em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, e eluído com diclorometano para fornecer o Composto G (9,9 g, 93 %) como um sólido amarelo.

H. 6-Benziloxi-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma solução de 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (6,47 g, 39,2 mmol, para a preparação ver abaixo) em dimetil formamida (100 mL) foi desgaseificada com árgon, e em seguida arrefecida para -20 °C. Foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 1,57 g, 39,2 mmol) numa porção. A mistura de reacção foi deixada a aquecer até 0 °C, com agitação ao longo de 30 min, arrefecida de volta para -20 °C, e foi adicionada uma solução do composto G deste exemplo em dimetil formamida (100 mL) numa porção. A reacção foi aquecida até à temperatura ambiente. Após 30 min, a mistura foi acidificada com HCl 1 N (200 mL), diluída com acetato de etilo (1.8 L), e lavada com uma solução de cloreto de lítio a 10% (0,4 L x 2), uma solução de NaOH a 1 N (0,3 L x 2), tampão (pH = 2, 200 mL), e uma solução de NaCl (0,4 L). A fase orgânica foi seca, e concentrada em vácuo para proporcionar o Composto H (15 g, 95 %) como um sólido castanho amarelado. CL/EM; $(M + H)^+ = 403,1$

I. 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

Uma mistura do Composto H deste exemplo (15 g, 37,3 mmol), formiato de amónia (12 g, 190 mmol) e Pd / C (10 %, 1,5 g) em dimetil formamida (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi filtrada através de Celite®, e o filtrado foi diluído com acetato de etilo, e lavado sucessivamente com uma solução de cloreto de lítio a 10 % (2x), uma solução de bicarbonato de sódio a 5% (2x) e salmoura. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), e concentrada em vácuo para dar um sólido castanho claro, que foi lavado com diclorometano para proporcionar o composto do título (7,8 g, 64 %) como um sólido esbranquiçado. EM: $[M + H]^+ = 313,2$. 1HRMN ($CDCl_3$): 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 pode também ser preparado pela via alternativa descrita abaixo.

A-1. éster etílico do ácido 4-Cloro-5-metil-pirrolo [2, 1-] [1,2,4]triazin-6-carboxílico

Um reactor de 10 L foi carregado com éster etílico do ácido 4-hidroxi-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (155,1 g, 0,70 mol) e tolueno (2,7 L). Foi depois adicionado oxicloreto de fósforo (128,8 g, 78 mL, 0,84 mol), seguido pela adição de diisopropiletilamina (94,2 g, 127 mL, 0,70 mol). A mistura de reacção foi agitada durante 5 min à temperatura ambiente, e em seguida aquecida em refluxo durante 20 h. A análise por HPLC indicou o desaparecimento completo do material de partida. A mistura de reacção foi em seguida arrefecida até 0 °C, e foi adicionada uma solução fria de K_2HPO_4 (527 g em 2,4 L de água), a uma taxa para manter a temperatura interna da mistura de reacção abaixo dos 5 °C. O pH final da mistura foi de 8. A mistura foi em seguida agitada entre 0 °C e 5 °C durante 20 min, e em seguida à temperatura ambiente durante 1 h. A fase orgânica foi separada e lavada com uma solução de K_2HPO_4 (85 g em 405 mL de água) e água (345 mL), e em seguida filtrada e concentrada em vácuo até que sólidos amarelos começam a precipitar. Foi adicionada dimetil formamida (1 L), e tolueno restante foi retirado sob vácuo (temperatura do banho = 38 °C, pressão = 9 Torr). Após concentração, aproximadamente 4 % de tolueno foi observável por HPLC.

J. éster etílico do ácido 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico

O resíduo a partir da etapa anterior A-1 foi transferido para um reactor de 10 L, e foi adicionada dimetil formamida (1,1 L) seguida por K_2CO_3 (276 g, 2,1 mol) e 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (109,5 g, 0,70 mol).

A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h, e em seguida arrefecida até 0 °C. Foram adicionados água (2,0 L) e acetato de etilo (2 L) a uma taxa de modo a manter a temperatura interna abaixo de 20 °C. As fases foram em seguida separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 L). Os extractos orgânicos combinados foram então lavados com água (2 L), 10 % LiCl aquoso (2 L) e água (2 L). Foi adicionado tolueno (1 L), e os extractos orgânicos foram concentrados sob vácuo. Foi adicionado tolueno adicional (500 mL) e a mistura foi reconcentrada em vácuo. CL/EM; $(M + H)^+ = 369,4$. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 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-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol

O resíduo a partir da etapa anterior (etapa J) foi transferido para um reactor de 10 L, e foi adicionado suficiente tolueno para fornecer um volume total de reacção de 1,1 L. Em seguida foi adicionado THF (1,1 L) seguido pela adição de LiCl (140 g), e a mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C. Foi depois adicionado brometo de metil magnésio [1,4 M em tolueno, THF (75:25), 2,1 L, 2,8 mol] a uma taxa de modo a manter uma temperatura interna abaixo de 5 °C. O tempo de adição total foi de aproximadamente 2 h. A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante mais 2 h adicionais, e em seguida aquecida até à 15 °C ao longo de 3 h, momento em que 5 % do material de partida foi ainda observável por HPLC. A mistura de reacção foi em seguida rearrefecida a 5 °C, e foram adicionados 100 mL adicionais de brometo de metilmagnésio, e a mistura foi agitada durante 1,5 h adicionais. Foram então adicionados acetato de etilo (1,5 L) e uma solução de NH_4Cl a 15 % (3,2 L), de modo a manter

uma temperatura interna abaixo de 5 °C. As fases foram em seguida separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 L). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NH₄Cl a 15 % (2 x 2 L) e água (2 x 2L), e em seguida concentradas em vácuo para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano (5 L) utilizando um banho de água (T = 37 °C) para facilitar a dissolução. A solução foi em seguida passada através de uma almofada curta de sílica gel (400 g), e a almofada foi lavada com diclorometano (7 L) e 5 % de diclorometano / acetato de etilo (1,2 L). O filtrado foi evaporado para dar um sólido esbranquiçado ao qual foi adicionado acetato de etilo (1,2 L). A suspensão resultante foi transferida para um reactor de 10 L, e uma solução límpida foi obtida após agitação durante 2 h a 50 °C. A solução foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente, e um sólido branco precipitou. Foi então adicionado heptano (2,6 L) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h. Os sólidos resultantes foram filtrados, lavados com heptano (1 L) e secos sob pressão reduzida a 50 °C durante 24 h. Foi obtido 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol como um sólido branco (186 g, 75 % ao longo de 3 etapas). CL/EM; (M + H)⁺ = 355,4

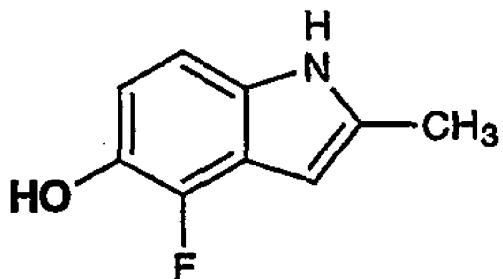
I-1. 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

Foi adicionado a uma solução de BF₃.OEt₂ (120 mL, 0,948 mol) em diclorometano (200 mL) a 0 °C, HeO₂ (50 % solução aquosa, 4,6 mL, 0,0790 mol). A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 30 min, e em seguida arrefecida para -20 °C. Num frasco separado foi dissolvido 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol a partir da etapa anterior (20 g, 0,0564 mol) em diclorometano (400 mL),

utilizando calor indirecto para alcançar a completa dissolução. Esta solução foi em seguida adicionada rapidamente através de uma cânula (tempo de adição = 20 min) à solução de peróxido. A temperatura de reacção durante a adição foi entre -15 °C e -25 °C. Após a adição estar completa, a temperatura de reacção foi subida para -15 °C e mantida a essa temperatura durante uns 40 min adicionais. A mistura de reacção foi extinta por meio da adição de Na₂SO₃ (200 mL, solução aquosa a 20%) e etanolamina (solução aquosa a 33 %, 300 mL). Ambos os reagentes foram adicionados a uma taxa de modo a manter a temperatura interna abaixo de 0 °C. O banho de arrefecimento foi retirado e a mistura de reacção foi agitada durante 2 h, e em seguida vertida num funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 5 % de ácido cítrico aquoso (100 mL), 10 % de NaHCO₃ aquoso (100 mL), água (2 x 100 mL), e salmoura (100 mL), e em seguida secas, filtradas e concentradas em vácuo para obter uma espuma cor de laranja. O material bruto foi carregado numa coluna Florisil® usando tetrahidrofurano como o solvente de carregamento, e a coluna foi eluída com 30% heptano / acetato de etilo. As fracções contendo o produto desejado foram recolhidas e concentradas em vácuo, e em seguida recristalizadas a partir de heptano / acetato de etilo. Os sólidos foram recolhidos e lavados com heptano para se obterem 9,1 g (52 %) do produto desejado na forma de um sólido esbranquiçado. O filtrado foi concentrado em vácuo e purificado em sílica gel utilizando 40 % de heptano / acetato de etilo como o eluente para proporcionar 2,5 g (14 %) adicionais do produto desejado. O rendimento total de 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol foi de (11,6 g, 66 %).

HPLC de fase reversa: 3,75 min (YMC S5 ODS coluna 4,6 x 50 mm, 10-90 % metanol aquoso durante 4 minutos contendo 0,2 % de ácido fosfórico, 4 mL / min, monitorizando a 220 nm). CL/EM; $(M + H)^+ = 313,2$

Preparação de 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol



L. 1-(2, 3-Diflúor-6-nitrofenil)-propano-2-ona

Um reactor de 10 litros foi carregado com terc-butóxido de potássio (570,6 g, 5,082 mol) e tetrahidrofurano (2 L). Agitação por cima foi iniciada e a suspensão resultante foi arrefecida até 11 °C antes de ser adicionado acetoacetato de etilo (668 mL, 5,082 mol). A adição do acetoacetato de etilo exigiu 1 h, e foi observada exotermia. A taxa de adição foi controlada de modo a que a temperatura interna do reactor não excedesse 25 °C. A mistura resultante tornou-se homogénea e tinha cor amarelo pálido. Após a adição ter sido completada, a mistura de reacção foi arrefecida entre 10 °C e 15 °C, e em seguida foi adicionado 1, 2, 3- trifluoronitrobenzeno (260 mL, 600 g, 2,259 mol) gota a gota como uma solução em tetrahidrofurano (1 L). A adição requereu 35 min e foi observada exotermia. A taxa de adição foi controlada de forma a uma temperatura interna de 21 °C não ser excedida. Após a adição estar completa, a mistura de reacção castanha resultante foi aquecida até TA, e agitada durante 2,5 h, momento em que a análise de LC indicou 100 % de conversão com nenhum traço de 1, 2, 3-trifluoronitrobenzeno restante. A mistura de reacção foi

rearrefecida a 15 °C e foram lentamente adicionados 3 L de 1 N HCl ao longo de 15 min, e a solução castanha eventualmente tornou-se uma solução amarelo claro. O pH da fase aquosa era de pH 4. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 1 L), e os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 L) e concentrados em vácuo para produzir um óleo cor de laranja.

O óleo obtido foi carregado num reactor de 10 L e dissolvido em ácido acético glacial (1 L). Foi então adicionado ácido sulfúrico (conc., 1 L) e foi observada uma evolução vigorosa de gás para além de uma ligeira exotermia. A agitação mecânica foi iniciada e a mistura de reacção foi aquecida a 70 °C durante 3 h, tempo após o qual a análise de LC indicou 100 % de conversão. A mistura de reacção foi arrefecida até entre 15 °C e 20 °C, e foi adicionado acetato de etilo (3 L) seguido pela adição de água (6 L). Nenhuma interface visível foi observável. Foram separados sete litros de fase aquosa e em seguida extraídos com acetato de etilo (2 x 2 L). Neste momento, uma interface visível foi observável. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com 1 N de NaOH (6 x 1 L) (o pH da fase aquosa era de 6,6) e salmoura (3 x 1 L). Os extractos orgânicos castanhos foram concentrados sob pressão reduzida (temperatura do banho 35 °C, 36 torr) durante ~ 10 h para se obter 569 g do composto desejado como um óleo em bruto castanho que foi de 82 % AP por HPLC.

Acetato de etilo residual foi de 3 % por CG. KF: 0,25 %. RMN de ¹H e ¹³C correspondem aos dados relatados. Impureza principal: para regioisómero.

M. Foi aquecida em refluxo uma mistura de 1-(2, 3-diflúor-6-nitrofenil)-propano-2-ona (183 g) e carbonato de potássio (100 g) em metanol (1 L) durante 3 h. A mistura de reacção foi em seguida arrefecida e concentrada em vácuo para remover a maior parte do metanol. O resíduo foi

diluído com acetato de etilo (1 L), filtrado e lavado com água. A fase aquosa separada foi neutralizada com HCl 2 N e extraída com acetato de etilo (2 x 500 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo para dar um sólido castanho. O sólido foi triturado com éter dietílico e filtrado para fornecer 1-(2-fluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona (121 g, 71 %) como um sólido amarelo. CL/EM; $(M + H)^+ = 228,2$.

N. Uma mistura de 1-(2-fluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona a partir do etapa anterior (454 mg, 21 mmol) e cloreto de piridinio (0,9 g, 7,8 mmol) foi agitada a 180 °C durante 75 min. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com HCl 1N (3 mL) e acetato de etilo (10 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (2x), seco e concentrado em vácuo para dar 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona (410 mg, 96 %) como um sólido cinzento, que foi utilizado sem purificação adicional para o próxima etapa. CL/EM; $(M + H)^+ = 214$. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 9,35$ Hz).

O. Foi adicionado 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona a partir do etapa anterior (50 g, 0,234 mol) a um frasco de fundo redondo de 2 litros. Foi adicionada água (1 L), e a suspensão amarela foi agitada à TA. Foi adicionado ditionito de sódio (225 g, 5,5 eq) numa porção, e a mistura de reacção foi agitada e mantida < 30 °C até que a análise por HPLC indicou que nenhum material de partida permaneceu (tipicamente menos de 1 hora). Após a conclusão, a mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e o produto sólido castanho amarelado foi recolhido por filtração em vácuo. O produto húmido foi seco a < 50 °C em vácuo para proporcionar 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (31,4 g, rendimento de 81 %) o qual foi isolado como um pó cristalino castanho amarelado. O

material tinha uma pureza de HPLC de > 99,8. ^1H RMN (CDCl_3 , 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). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 145,7, 143,4, 137,5, 136,7, 134,4, 120,1, 112,7, 106,8, 95,4, 13,3.

Além disso, 1-(2, 3-difluoro-6-nitrofenil)-propano-2-ona pode ser convertido para o composto do título por uma via alternativa como descrito abaixo.

P. 1-(3-Benziloxi-2-fluoro-6-nitro-fenil)-propano-2-ona

Foram adicionados a uma solução de 1-(2, 3-difluor-6-nitrofenil)-propano-2-ona (2,5 g, 82% de pureza por análise HPLC, 9,54 mmol) álcool benzílico (2,5 mL) e $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,07 g, 25,58 mmol). A mistura de reacção foi em seguida aquecida a 100-110 °C e agitada durante 4 horas, até que a análise de HPLC indicou uma reacção completa. Após arrefecimento até à TA, a mistura de reacção foi diluída com diclorometano (18 mL) e neutralizada até pH 6-7 com HCl 1 N. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com salmoura e recolhida. Foi adicionado com agitação, heptano (30-25 mL) à solução orgânica onde a cristalização foi iniciada. A suspensão resultante foi arrefecida até 0-5 °C e agitada durante uma 1 h adicional. A suspensão foi em seguida filtrada, e o bolo do filtro foi lavado com heptano. Os sólidos castanho amarelados foram então secos em vácuo a 50 °C durante 12-15 h para dar 1,6 g do composto desejado, que foi 95% puro por análise por HPLC. Método de HPLC: Coluna: YMC Pacote de Ciano 3um 4.6x50 mm Solvente A: 0,05 % de TFA em MeOH:Água (20:80), Solvente B: 0,05 % de TFA em MeOH:água (20:80), Comprimento de onda: 254 nm Taxa de Fluxo: 3 mL / min. Tempo de gradiente: 3 min. % Final de B: 100 Retenção inicial: 0,5 min. % Inicial de B: 0. Tempos de Retenção típicos: SM, 1,2 min; Produto 2,2-2,3 min.

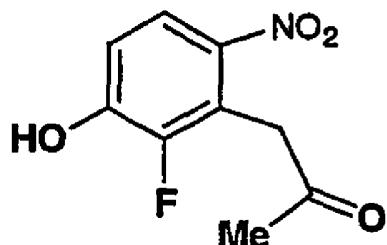
Q. 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol

Foram adicionados a uma solução do composto P a

partir da etapa anterior (20,00 g, 66.03.30 mmol) em metanol sob uma atmosfera de azoto (300 mL) à temperatura ambiente na ausência de luz, 10 Pd/C (2,0 g) e formiato de amónia (60,0 g, 0,95 mol). A mistura de reacção foi agitada durante 3,5 h, e em seguida diluída com acetato de etilo (200 mL) e filtrada através de uma almofada de Celite® / sílica gel. O resíduo pode então ser purificado por qualquer dos seguintes métodos:

Depois de concentrado em vácuo, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia eluindo com 30 % de hexanos / acetato de etilo para dar (7,32 g, 67 %) do composto desejado como um sólido branco, após trituração com hexanos / diclorometano. Depois de concentrado em vácuo, o resíduo foi dissolvido em diclorometano e passado através de uma almofada de sílica gel lavada com diclorometano. O filtrado foi concentrado em vácuo para dar (6,66 g, 61 %) do composto do título como um sólido branco.

1-(3-Benziloxi-2-fluoro-6-nitro-fenil)-propano-2-ona também pode ser convertida em 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)- propano-2-ona pelos dois seguintes métodos alternativos.



1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona

Método R-1: Foi adicionada a uma solução de 1-(3-benziloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)-propano-2-ona (3,03 g, 10 mmol) em anidrido acético (5 mL) e ácido acético (5 mL) à temperatura ambiente, ácido bromídrico (48 % solução aquosa, 3 mL). Após a adição, a reacção foi aquecida a 100

°C durante 30 min, e em seguida arrefecida até temperatura ambiente. A esta mistura foram adicionados 10 mL de hexanos com agitação. A solução foi decantada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etilo (50 mL) e lavado com salmoura (3 x 20 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada em vácuo para proporcionar 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona (1,70 g, 80 %) como um sólido castanho, o qual foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. CL/EM; $(M + H)^+ = 213,2$

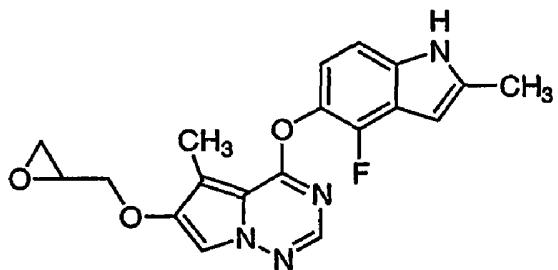
Método R-2: Uma mistura de 1-(3-benziloxi-2-fluoro-6-nitrofenil) propano-2-ona (65,0 g, 0,214 mol) e cloreto piridínio (60,74 g, 0,526 mol) foi agitada a 180 °C durante 1 h. A mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com HCl 3N (100 mL) e acetato de etilo (500 mL) e filtrada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2X), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas através de uma almofada de sílica gel e concentradas em vácuo. O resíduo foi descolorado com carvão vegetal em metanol, filtrado e concentrada em vácuo para dar 1-(2-fluoro-3-hidroxi-6-nitrofenil)-propano-2-ona (37 g, 81 %) como um sólido castanho. CL/EM; $(M + H)^+ = 213,2$

Alternativamente, 1-(3-benziloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)-propano-2-ona pode ser ciclizada para 5-benziloxi-4-fluoro-2-metil-1H-indol, tal como descrito abaixo, o qual pode depois ser desbenzilado, tal como descrito antes.

S. Uma mistura de 1-(3-benziloxi-2-fluoro-6-nitrofenil)-propano-2-ona (9,09 g, 30 mmol) e níquel de Raney (- 5 g) em metanol (100 mL) foi aquecida a 40 °C, e em seguida foi adicionada uma solução de hidrazina em metanol (15 mL) gota a gota, com agitação vigorosa ao longo de um período de 30 min. Após refluxo durante 1 h, a

mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada através de Celite e concentrada. O material bruto foi passado através de uma almofada de sílica gel, eluindo-se com diclorometano, e concentrado em vácuo para proporcionar 5-benziloxi-4-fluoro-2-metil-1H-indol (6,1 g, 80 %) como um óleo amarelado. CL/EM; $(M + H)^+ = 256,3^+$.

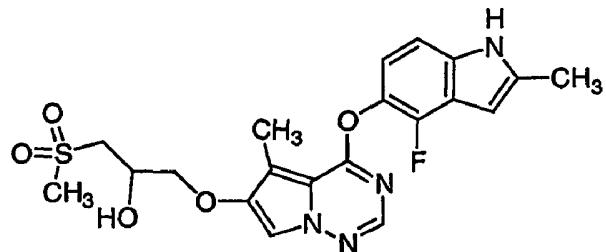
Exemplo 2



4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-oxiranilmethoxipirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura de 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (Exemplo 1), (200 mg, 0,64 mmol), epicloridrina (297 mg, 3,21 mmol) e carbonato de potássio (445 mg, 3,21 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 50 °C durante 6 h. Após arrefecimento até à TA e concentrado em vácuo, o material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluindo-se com 50% de acetato de etilo em hexanos para proporcionar o composto do título (190 mg, 81 %) como um sólido amarelado. EM: $(M + H)^+ = 369$.

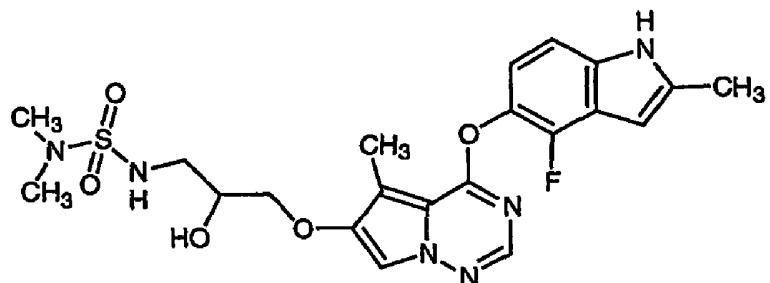
Exemplo 3



1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metanosulfonilpropan-2-ol

Uma mistura do Exemplo 2 (10 mg, 0,027 mmol) e de metanosulfinato de sódio (120 mg, 85 %, 1,0 mmol) em DMSO foi aquecida a 105 °C durante 1 h. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel, eluíndo com 5% de metanol em acetato de etilo para fornecer o composto do título (5,5 mg, 45 %) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 449,3$

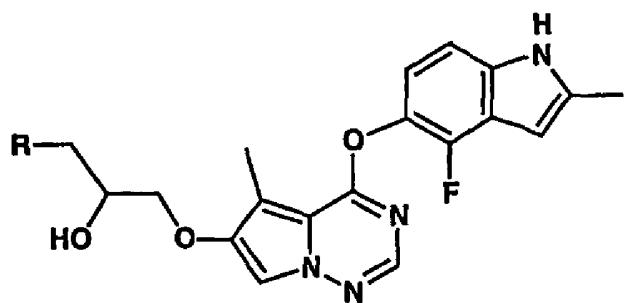
Exemplo 4



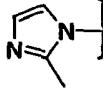
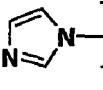
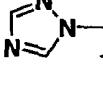
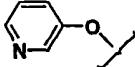
1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-(dimetilaminosulfonil) aminobutan-2-ol

Uma mistura do Exemplo 2 (40 mg, 0,11 mmol), N, N-dimetilsulfamida (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 h. A mistura foi diluída com diclorometano, filtrada e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, seguido por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com metanol a 10% em acetato de etilo para dar o composto do título (13,7 mg, 25 % de rendimento) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 493,1$

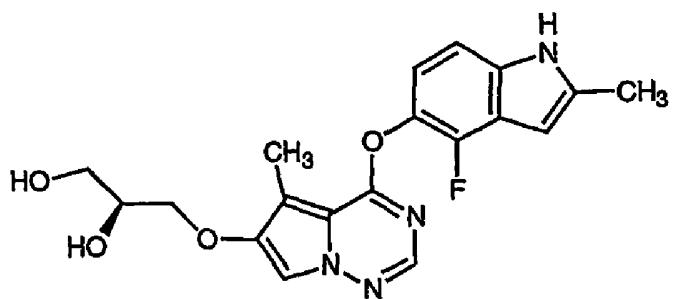
Os seguintes compostos foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 4, utilizando nucleófilos apropriados mostrados na tabela.



Exemplo n°	R		CL/EM	% de rendimento
5		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-4-(aminosulfonil)aminobutan-2-ol	465	29
6		N-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina-6-iloxy]-2-Hidroxipropil}-metanosulfonamida	464	29
7		1-(2-Etilo-imidazol-1-il)-3-[4-(4-flúor-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-propan-2-ol	465	33

Exemplo nº	R		CL/EM	% de rendimento
8		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-(2-metil-imidazol-1-il)-propan-2-ol	451	80
9		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-imidazol-1-il-propan-2-ol	437	50
10		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438	45
11		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-(piridina-3-iloxy)-propan-2-ol	464	76

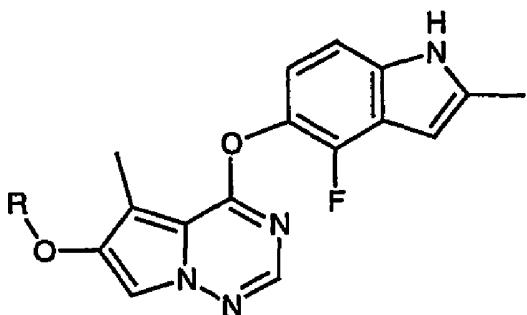
Exemplo nº	R		CL/EM	% de rendimento
12		1-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-2-hidroxipropil}-pirrolidina-2-ona	453	12

Exemplo 13

(2S)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1, 2-diol

A mistura do Exemplo 1 (45 mg, 0,14 mmol), S-(-) glicidol (330 mg, 4,2 mmol) e trietilamina (5 μ L) em etanol (15 mL) foi aquecida a 75 °C durante 2 h. A reacção foi concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluindo-se com 100% de acetato de etilo para fornecer o composto do título (26 mg, 48 % de rendimento) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 387,2$

Os seguintes compostos foram preparados a partir de Exemplo 1, usando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 13, usando epóxidos adequados. Para os exemplos 15 e 16, foi usado óxido de propileno quiral (10 eq) apropriado. Para os exemplos 17 e 18, foi usado metil glicidil éter quiral (7 eq)

apropriado.



Exemplo nº	R	Nome	EM (M + H) ⁺	% de rendimento
14		(2R)-3-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-propano-1, 2-diol	387	33
15		(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-propan-2-ol	371	82
16		(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-propan-2-ol	371	54

Exemplo nº	R	Nome	EM (M + H) ⁺	% de rendimento
17		(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol	401	47
18		(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxipropan-2-ol	401	46

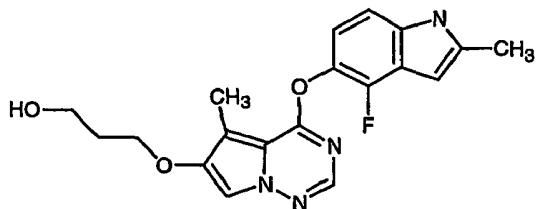
Análise Elementar para o Exemplo 14: Calc para C₁₉H₁₉FN₄O₄, C 59,06 %, H 4,95 %, N 14,50 %; encontrado C 58,96 %, H 4,96 %, N 14,43 %. HRMS; (M + H)⁺: 387,1455

Análise Elementar para o Exemplo 15: Calc 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.

Análise Elementar para o Exemplo 17: Calc. 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 Elementar para o Exemplo 18: Calc. 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

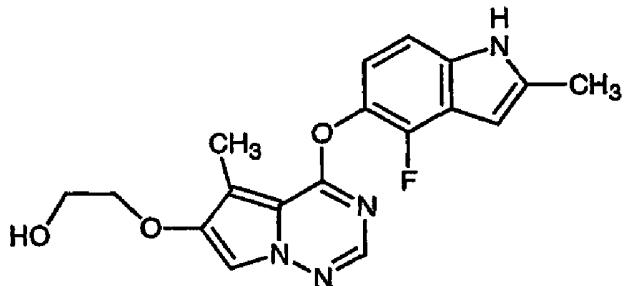
Exemplo 19



3-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1-ol

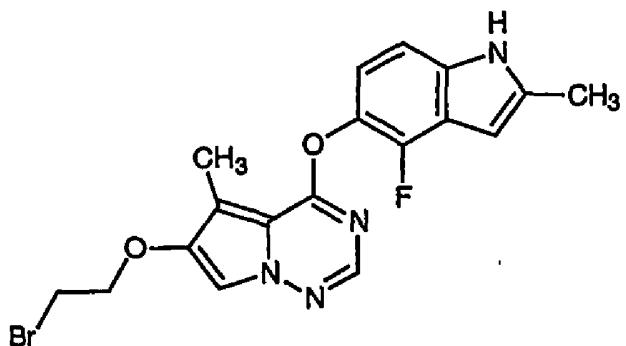
Uma mistura do Exemplo 1 (50 mg, 0,16 mmol), 3-bromo-1-propanol (100 μ L, 1,1 mmol) e carbonato de potássio (100 mg, 0,72 mmol) em acetonitrilo (1,5 mL) foi agitada durante a noite a 35 °C. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel, eluindo-se com 30% de acetato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

Exemplo 20



2-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etanol

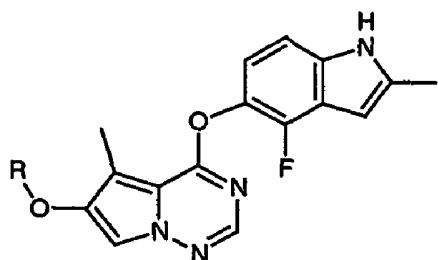
O Exemplo 1 foi tratado com bromoetanol (13 eq.) numa maneira semelhante à preparação do Exemplo 19 para se obter o composto do título (49c%). CL/EM; $(M + H)^+ = 357$.

Exemplo 21

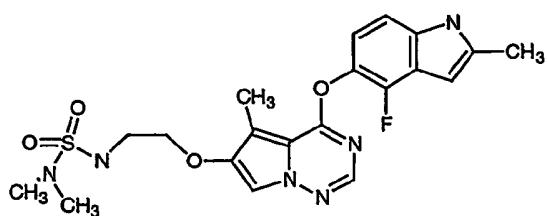
6-(2-bromoetoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura do Exemplo 1 (300 mg, 0,96 mmol), 1, 2-dibromoetano (1,5 mL, 17,4 mmol), e carbonato de potássio (1,0 g, 7,2 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi aquecida a 50 °C durante 6 h. A mistura foi diluída com diclorometano, filtrada e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluindo-se com 10% de acetato de etilo em diclorometano para fornecer o composto do título (405 mg, 100 %) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 419$.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 21 utilizando brometos adequados.



Exemplo nº	R	Nome	CL/EM; (M + M) +	% de rendimento
22		6-(3, 3-Dimetoxi-propoxi)-4-(4-flúor-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2, 1-f][1, 2, 4]triazina	415	81
23		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-iloxi]-3-metanosulfonil-propano-2-ona	447, 4	10

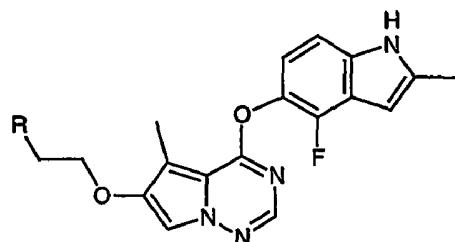
Exemplo 24


N-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-6-iloxi]}- (dimetilaminosulfonil) etilamina

Uma mistura do Exemplo 21 (80 mg, 0,19 mmol), N, N-dimetilsulfamida (150 mg, 1,2 mmol) e carbonato de potássio (400 mg, 2,9 mmol) em DMF (1,5 mL) sob atmosfera de árgon foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reacção foi arrefecida até à TA, diluída com CH₂Cl₂, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título (48 mg,

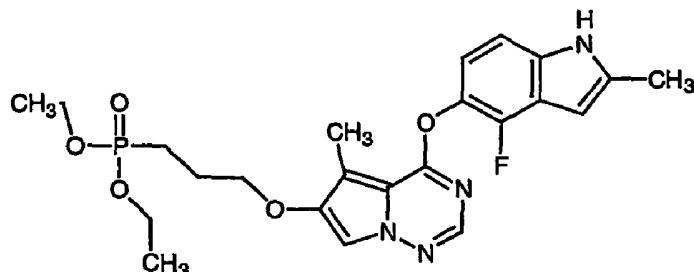
55 % de rendimento) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 463,2$

Os seguintes compostos foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 24 usando nucleófilos apropriados. Foi usada formilureia para a preparação do Exemplo 27.



Exemplo nº	R	Nome	CL/EM; $(M + H)^+$	% de rendimento
25		N-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-(aminosulfonil)}-etilamina	435	31
26		N-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-etil}-metanatosulfonamida	434	67
27		N-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-(formylurea)}	384	75

Exemplo nº	R	Nome	CL/EM; (M + H) ⁺	% de rendimento
		iloxi]- etil}- formamida		

Exemplo 28

éster dietílico do ácido {3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}- fosfónico

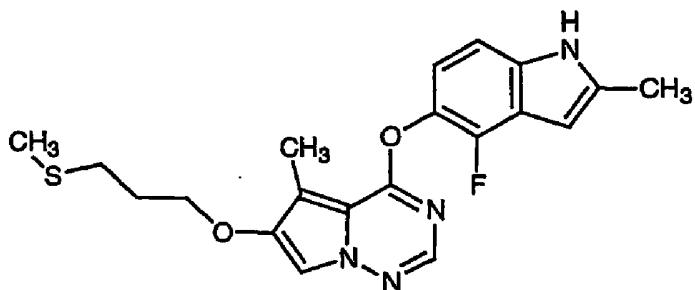
A. 6-(3-Bromo-propoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Foi adicionado a uma solução do Exemplo 1 (40 mg, 0,13 mmol), 3-bromo-1-propanol (36 mg, 0,26 mmol) e trifenilfosfina (68 mg, 0,26 mmol) sob argônio a 0 °C, DEAD (45 mg, 0,26 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com 20 % de acetato de etilo em diclorometano, para se obter o composto A (37 mg, 66 %) como um sólido branco. CL/EM; (M + H)⁺ = 433

B. {3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-ácido fosfónico dietil éster

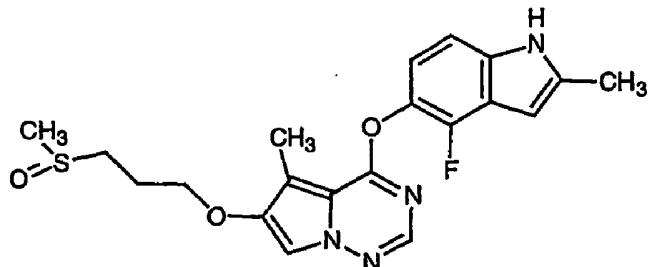
Uma solução do Composto A (8 mg, 0,018 mmol) em trietil fosfito (0,5 ml) foi aquecida a 110 °C durante a noite. O material bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluindo-se com acetato de etilo e metanol a 10% em acetato de etilo, para dar o composto do título (7 mg, 79 %) como um óleo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

491

Exemplo 29

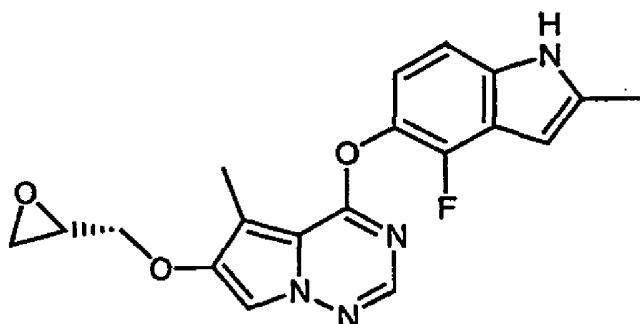
4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-metilsulfanil-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

O composto do título foi preparado (32 %) utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação da etapa A do Exemplo 28, excepto utilizar 3-metiltiopropanol como o álcool. CL/EM; $(M + H)^+ = 400$

Exemplo 30

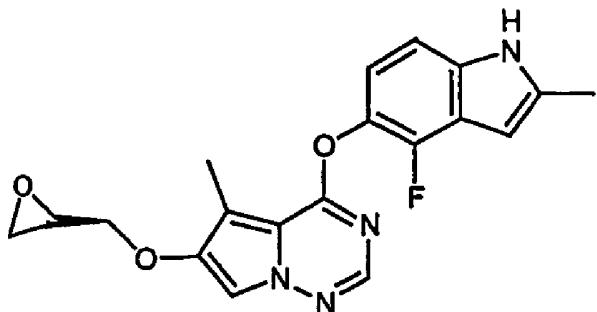
4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfinil-propoxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Foi adicionado a uma solução do Exemplo 29 (25 mg, 0,0625 mmol) em diclorometano a 0 °C, m-CPBA (77 %, 14 mg, 0,0625 mmol). Depois de se agitar a mistura a 0 °C durante 30 min, foi adicionada trifenilfosfina (5 mg, 0,019 mmol). Após agitação a 0 °C durante 30 min adicionais, a mistura de reacção foi concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título (11 mg, 42 % de rendimento) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 417$.

Exemplo 31

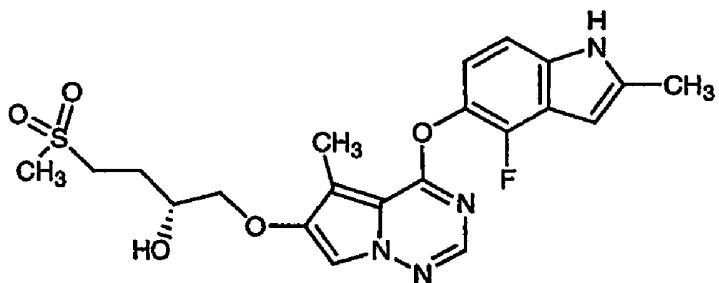
(2S)-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-oxiranilmethoxi-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura do Exemplo 1 (311 mg, 1 mmol), (2S)-(+)-glicidilo nosilato (311 mg, 1,2 mmol), e K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à TA durante 4 h. A mistura foi diluída com acetato de etilo e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi lavado com salmoura, seco, e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (silica gel, 50 % de acetato de etilo em hexanos) para dar o composto do título (340 mg, 92 % de rendimento). CL/EM; $(M + H)^+ = 369,1$

Exemplo 32

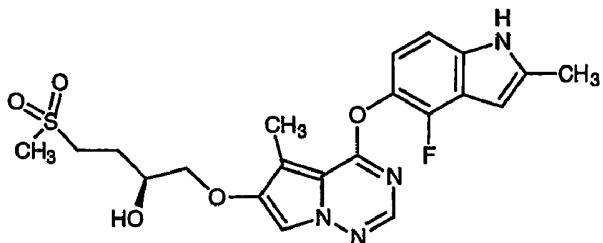
(2R)-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-oxiranilmethoxi-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

O composto do título foi obtido tratando o Exemplo 1 com nosilato de (2R)-(-)-glicidilo numa maneira semelhante à preparação do Exemplo 31. CL/EM; $(M + H)^+ = 369,2$

Exemplo 33

(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-oxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxi]-4-metanosulfonilbutan-2-ol

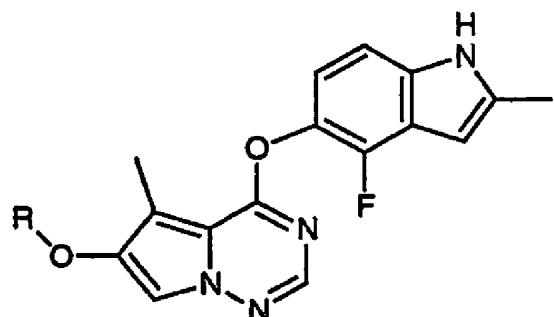
Foi adicionado a uma solução de dimetil sulfona (282 mg, 3 mmol) em THF (2 mL) sob atmosfera de argon a -78 °C, n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 1,12 mmol). A reacção foi agitada à temperatura de -78 °C durante 10 min e foi adicionado o Exemplo 32 (30 mg, 0,08 mmol). A mistura resultante foi deixada a agitar a 0 °C durante 30 min, diluída com diclorometano, e lavada com uma solução de NaH₂PO₄ a 1 %. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título (20 mg, 53 %) como um sólido branco. EM: (M + H)⁺ = 463,2

Exemplo 34

(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-oxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxi]-4-metanosulfonilbutan-2-ol

O Exemplo 31 foi convertido para o composto do título usando o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 33 (40 %). CL/EM; $(M + H)^+ = 463.2$

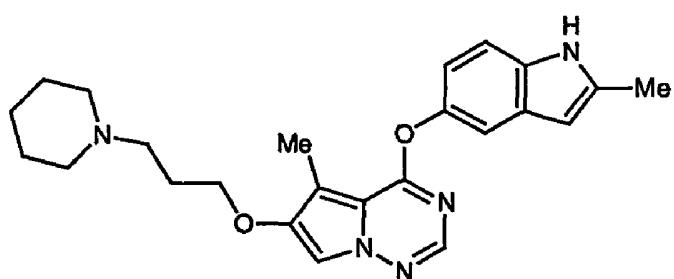
Os exemplos seguintes foram preparados por tratamento de epóxidos quirais adequados, Exemplo 31 e Exemplo 32, com os triazóis usando um procedimento similar ao descrito para a conversão do Exemplo 2 para o Exemplo 4.



Exemplo nº	R	Nome	CL/EM; $(M + H)^+$	% de rendimento
35		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438,2	17
36		(2S)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,4]triazol-4-il-propan-2-ol	438,1	6,7

Exemplo nº	R	Nome	CL/EM; (M + H) ⁺	% de rendimento
37		(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,3]triazol-1-il-propan-2-ol	438, 2	39
38		(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,3]triazol-2-il-propan-2-ol	438, 1	30
39		(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,4]triazol-4-il-propan-2-ol	438, 3	8
40		(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-iloxy)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxy]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438, 2	34

Exemplo nº	R	Nome	CL/EM; (M + H) ⁺	% de rendimento
41		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1, 2, 3]triazol-1-il-propan-2-ol	438, 2	24
42		(2R)-1-[4-(4-Flúor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-[1, 2, 3]triazol-2-il-propan-2-ol	438, 1	24

Exemplo 43


5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

A. 5-Metil-4-fenoxy-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Foi adicionado a uma mistura de 5-metil-4-fenoxypirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol (1,47 g, 6,1 mmol, para preparação ver WO 0071129), 1-piperidinopropanol

(1,74 g, 12,2 mmol) e trifenilfosfina (3,2 g, 12,2 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C sob atmosfera de argônio, DEAD (1,9 mL, 12,2 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min, e em seguida à TA durante 1 h. Os materiais voláteis foram retirados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash de coluna de sílica gel usando 5 % (NH₃ 2 M em MeOH) / 20 % de acetato de etilo / CH₂Cl₂ para dar o produto desejado em sólido bege (1,6 g, 72 % de rendimento). EM: (M + H)⁺ = 367.

B. 5-Metil-4-hidroxi-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma mistura do composto A acima (1,7 g, 5,05 mmol) em HCl aquoso (1N, 15 mmol) foi aquecida a 70 °C durante 3 h. O solvente foi retirado em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia flash em coluna [sílica gel, NH₃ 2M em MeOH / EtOAc = 2/8 (v / v)] para dar 5-metil-4-fenoxi-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4] (1,1 g, 75% de rendimento) triazina como um sólido branco. EM: (M + H)⁺ = 291.

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

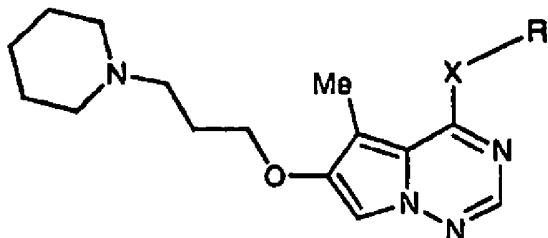
Uma solução do composto B (0,45 g, 1,55 mmol) em POCl₃ (8 mL) foi agitada a 80 °C durante 5 h. Os materiais voláteis foram retirados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, e a solução foi lavada sequencialmente com uma solução de NaHCO₃ gelada e salmoura, seca, e filtrada. O filtrado foi concentrado para dar 4-cloro-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina (0,47 g, 98 % de rendimento) como um sólido amarelo. CL/EM (M + H)⁺ = 309.

D. 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Uma 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 a 80 °C durante 2 h.

O sólido foi filtrado, lavado com CH_2Cl_2 e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna [sílica gel, 20 % de NH_3 (2 M em MeOH) / acetato de etilo] para dar o composto do título (24 mg, 44 % de rendimento) como um sólido amarelo. $\text{CL/EM (M + H)}^+ = 420,2$

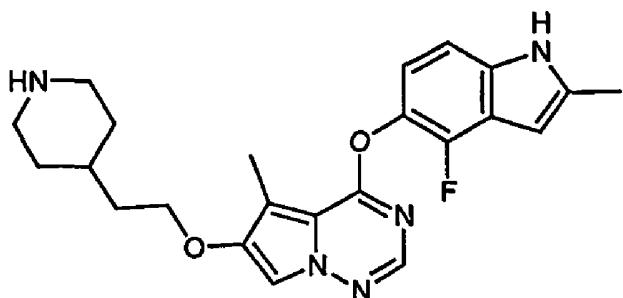
Os seguintes compostos foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 43, utilizando o hidroxiindol ou aminoindol adequado.



Exemplo n°	X-R	Nome	CL/EM; (M + H) ⁺	% de rendimento
44		4-(1H-Indol-5-oxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	406	30
45		4-(4-fluoro-1H-indol-5-oxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	424	26

Exemplo nº	X-R	Nome	CL/EM; (M + H) ⁺	% de rendimento
46		4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-oxi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina	438	25
47		4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-5-oxi)-5-metil-6-(3-piperidina-1-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	438	33

Exemplo 51

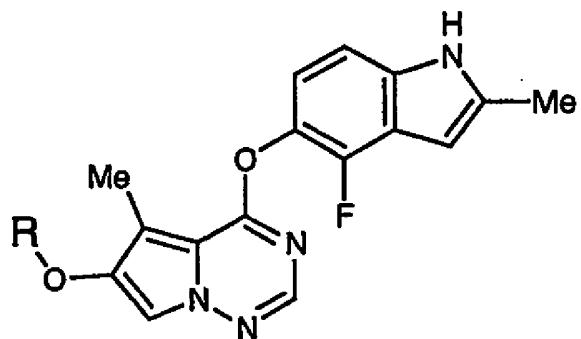


4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-oxi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-ylmethoxy)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

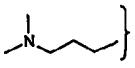
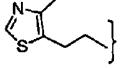
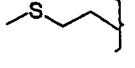
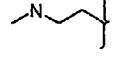
Foi lentamente adicionado a uma solução de trifenilfosfina (168 mg, 0,640 mmol) em THF (1,5 mL) a 0 °C, DEAD (76 µL, 0,48 mmol). Após agitação durante 5 minutos, foi adicionado 4-piperidinaetanol (0,48 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos adicionais. Foi então adicionado o Exemplo 1 e a mistura

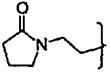
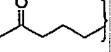
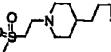
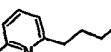
de reacção foi lentamente aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 18 h. A mistura de reacção foi então concentrada sob vácuo, e purificada por HPLC preparativa seguida por cromatografia flash em coluna. Foi adicionado 1 N de HCl aquoso, e a mistura foi concentrada em vácuo para dar (30 mg, 74 %) de um sólido rosado. EM: $(M + H)^+ = 424,23$

Os Exemplos seguintes foram preparados utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 51, tratando o Exemplo 1 com um álcool apropriado.



Exempl o n°	R	Nome	% de rendiment o	CL/EM ; $(M + H)^+$
52		4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-morfolino-4-iletoxi)-pirrolo [2, 1-f] [1, 2, 4] triazina	71	426,3

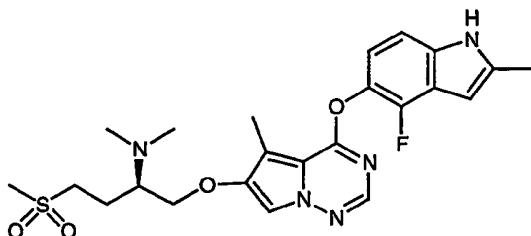
Exempl o n°	R	Nome	% de rendiment o	CL/EM ; (M + H) ⁺
53		{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-dimetilamina	34	398,2
54		4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-[2-(4-metiltiazol-5-il)-etoxi]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina	48	438,2
55		4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-metilsulfanil-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	43	387,2
56		{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-metilamina	66	370,2

Exempl o n°	R	Nome	% de rendiment o	CL/EM ; (M + H) ⁺
57		1-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-pirrolidina-2-ona	42	424,1 3
58		5-[4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-pentano-2-ona	13	397,3 0
59		4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-6-{2-[1-(2-metanosulfonil-ethyl)-piperidin-4-il]-etoxi}-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	13	530,0
61		4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metil-6-[3-(6-metil-piridina-2-il)-propoxi]-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	28	446,2

Exempl o n°	R	Nome	% de rendiment o	CL/EM ; (M + H) ⁺
62		4-(4-fluoro-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-oxo)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	33	432,2
63		6-[3-(1,1-dioxo-1 <i>H</i> -thiomorpholino-4-oxo)propoxi]-4-(4-fluoro-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-oxo)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	45	488,2
64		éster benzílico do ácido {1-[4-(4-fluoro-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-oxo)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxoimetyl] -3-methanesulfonilpropil} -carbâmico	41	596,3
65		4-(4-fluoro-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-oxo)-5-metil-6-(2-thienothiophen-2-oxo)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina	50	423,2

Exempl o n°	R	Nome	% de rendiment o	CL/EM ; (M + H) ⁺
66		1-[4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-butan-2-ona	8	383,2
67		4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-6-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	13	415,3
68		6-Ciclopropilmetoxi-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	68	376,2
69		6-(2-fluoro-etoxi)-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	8	359,2
70		6-[2-(1,1-Dioxo-116-tiomorfolino-4-il)-etoxi]-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazina	51	474,2

Exemplo 71

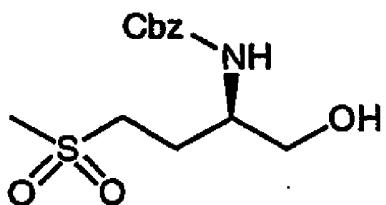


{1-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxiometil]-3-metanosulfonil-propil}-dimetil-amino

Etapa A Foi adicionado a uma solução do Exemplo 64 (20 mg, 0,0336 mmol) numa mistura de DMF / THF (1:1, 1 mL) a 0 °C, NaH (1 mg, 0,0336 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 20 min. Foi então adicionado iodeto de metilo (0,2 mL, excesso) e a mistura de reacção foi agitada durante mais 30 min, vertida sobre uma mistura de água (20 mL) e diclorometano (20 mL), e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (10 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, concentradas em vácuo e utilizadas sem purificação adicional na etapa seguinte.

Etapa B Foram adicionados ao material obtido na etapa anterior em DMF (1 mL), $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (21 mg, 0,336 mmol) e 5 % Pd / C (3 mg), e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Foram adicionados mais $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (21 mg) e Pd / C (5 mg), a mistura de reacção aquecida a 70 °C durante 15 minutos, e depois à temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reacção foi então filtrada através de Celite®, lavada com diclorometano (50 mL). O filtrado foi lavado com água (20 mL), seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa, absorvido em diclorometano (20 mL) e lavado com NaHCO_3 (20 mL), e concentrado em vácuo para dar o composto do título (3,5 mg, 21 % ao longo de 2 etapas). EM: $(\text{M} + \text{H})^+ = 490$.

Os intermediários necessários para a preparação do Exemplo 64 foram preparados como se segue.



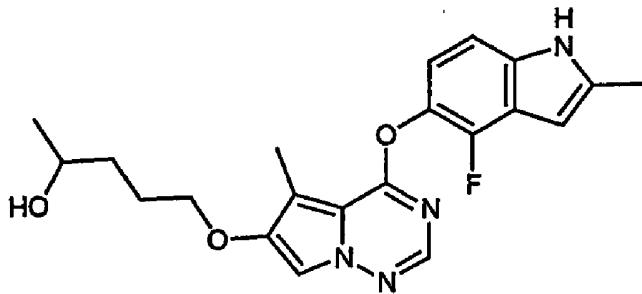
éster benzílico do ácido (1-Hidroximetil-3-metanosulfonil-propil)-carbâmico

Foi adicionada uma solução de Cbz-L-metionina metil éster (500 mg, 1,68 mmol) em MeOH (12 mL) a 0 °C, Oxone® (1,53 g, 5,044 mmol) em água (8 mL). O banho de gelo foi retirado e a mistura de reacção foi agitada durante 1 h, concentrada em vácuo para remover os materiais voláteis, e depois o resíduo foi vertido em diclorometano (50 mL) e água (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 40 mL), e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (40 mL), secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados em vácuo para dar 612 mg de produto (> 100 % de rendimento) que foi utilizado sem purificação adicional.

Foi adicionada a uma solução do material obtido na etapa anterior (350 mg) em diclorometano (6 mL) a -78 °C, DIBAL (1,0 M hexanos, 2,33 mL, 2,33 mmol), e a mistura de reacção foi agitada durante 1 h e depois extinguida a baixa temperatura com sal de Rochelle (sat. aq., 10 mL), e agitada durante mais 1 h à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi vertida numa funil de separação e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 25 mL), e os extractos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo, para dar uma mistura de aldeído e álcool como um sólido branco. Este material foi resubmetido às condições de reacção por dissolução do

sólido em diclorometano (6 mL), arrefecimento até -78 °C e adição de DIBAL-H (1,0 M em hexanos, 1,59 mL, 1,41 mmol). A mistura de reacção foi lentamente aquecida a 0 °C ao longo de 2 h antes de ser extinta com sal de Rochelle (sat. aq., 10 mL), e agitada durante uma 1 h adicional à temperatura ambiente. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 25 mL), e os extractos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi então triturado com uma mistura 1:2 de diclorometano : hexano para dar (1-hidroximetil-3-metanosulfonil-propil)-ácido carbâmico benzil éster (118 mg, 42 % de rendimento) como um sólido branco.

Exemplo 72

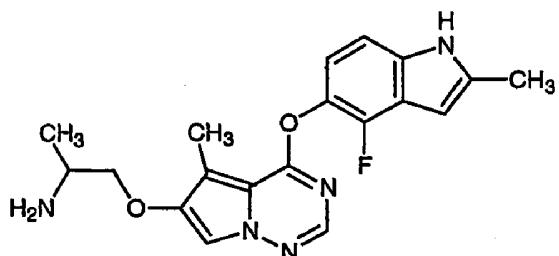


5-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-pentano-2-ol

Foi adicionado a uma solução do Exemplo 58 (16 mg, 0,0404 mmol) em THF (1 mL) e MeOH (0,1 mL) a 0 °C, NaBH_4 (3 mg, 0,0808 mmol) e a mistura de reacção foi agitada durante 30 min. Uma dose adicional de 5 mg de NaBH_4 foi adicionada, e a mistura continuou a ser agitada durante 2 horas a 10 °C, e depois 2 h à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi então vertida sobre NaHCO_3 (20 mL) e diclorometano (30 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi absorvido em sílica e purificado por cromatografia flash em coluna (50 % acetato de etilo /

hexano para 100 % de acetato de etilo) para dar o composto do título (10 mg, 63 % de rendimento) EM: $(M + H)^+ = 399,5$

Exemplo 73



2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-oxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxi]-1-methyletilamina
A. 1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-oxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxi]-propano-2-ona

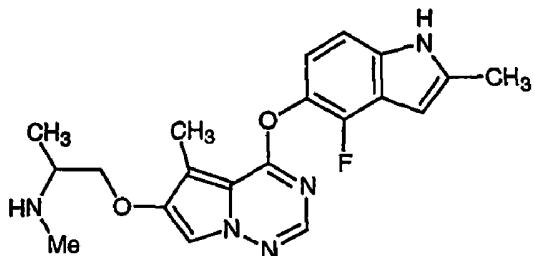
Uma mistura do Exemplo 1 (3,1 g, 10 mmol), cloroacetona (1,02 g, 11 mmol), e K_2CO_3 (4,1 g, 30 mmol) em acetona (100 mL) foi aquecida a 50 °C durante 6 h. A mistura foi arrefecida e concentrada para dar um sólido bege, que foi lavado com acetato de etilo / diclorometano (1:1). O filtrado foi purificado por passagem através de uma almofada curta de sílica gel para dar o produto desejado (3,34 g, 91 % de rendimento) como um sólido bege claro. EM: $(M + H)^+ = 369$.

B. 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-oxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxi]-1-methyletilamina

Uma mistura do composto A acima (56 mg, 0,15 mmol), formato de amónia (100 mg, 1,6 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0,4 mmol), ácido acético (0,2 mL) e crivos moleculares (100 mg) em THF (2 mL) foi agitada à TA durante a noite. Foi adicionada outra porção de formato de amónio (100 mg, 1,6 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0,4 mmol), e a mistura foi agitada durante mais 5 h. O sólido foi filtrado, e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa. A fracção pretendida foi liofilizada para dar o sal de TFA do

composto desejado (20 mg, 28 % de rendimento) como um sólido branco. EM: (M + H)⁺ = 370

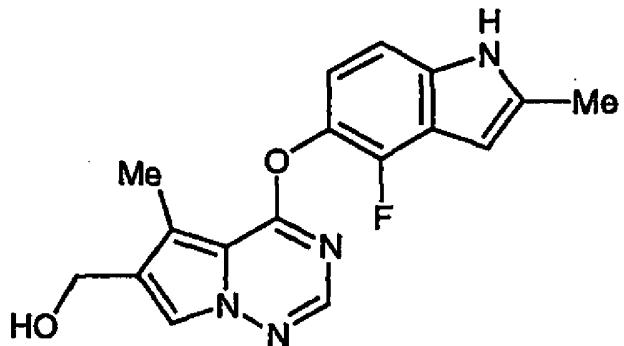
Exemplo 74



{2-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-oxo)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxo]-1-methyl-1-aminopropane}

Uma mistura do composto A do Exemplo 73 (56 mg, 0,15 mmol), metilamina (2M em THF, 0,2 mmol), NaBH(OAc)₃ (42 mg, 0,2 mmol), ácido acético (20 mL) e 3Å de crivos moleculares (100 mg) em THF (2 mL) foi agitada à TA durante 20 h. Os sólidos foram filtrados, e o filtrado foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título como um sólido branco (21 mg, 37 % de rendimento). EM: (M + H)⁺ = 384.

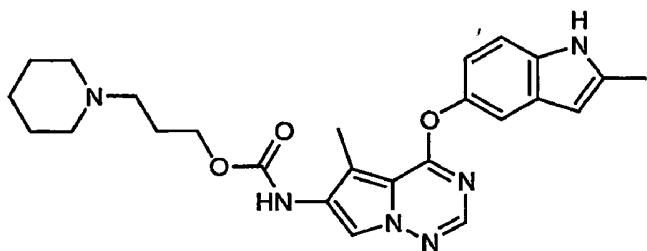
Exemplo 75



[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-oxo)-5-methylpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-oxo]-1-methanol

Foi adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6- carboxílico (68 mg 0,19 mmol) em cloreto de metileno anidro (2,0 mL) a -78 °C sob argon, DIBAL (0,48 mmol, 0,48 mL, 1,0 M, 2,5 eq.) gota a gota. Após 5 minutos, a mistura foi aquecida até -15 °C, e deixada a agitar durante 15 minutos adicionais. Uma gota de etanol foi adicionada para parar a reacção, seguida por hidróxido de sódio 1N (0,2 mL) e 1,0 mL de acetato de etilo e 1,0 mL de THF. Após 30 minutos, a mistura foi filtrada para remover o sólido resultante. O filtrado foi seco, concentrado em vácuo, e submetido a cromatografia usando sílica gel, eluindo com 40-75 % de acetato de etilo em hexanos (gradiente). A concentração das fracções desejadas proporcionou o composto do título (39 mg, 63 %) como um óleo claro. CL/EM (M + H)⁺ = 327,3

Exemplo 76



Éster 3-piperidin-1-il-propílico do ácido [5-Metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]- carbâmico

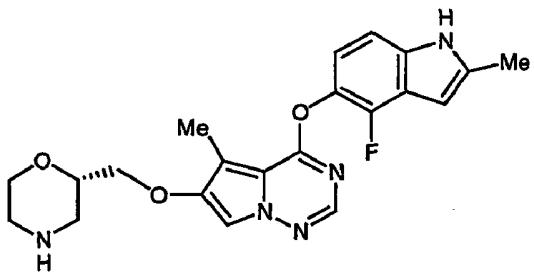
A. Foi adicionada a uma solução agitada de éster metílico do ácido 4-cloro-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico (0,5 g, 2,22 mmol) e 2-metil-5-hidroxiindol (424 mg, 2,9 mmol) sob atmosfera de argon em acetonitrilo (10,0 mL), trietilamina (6,65 mmol, 0,93 mL). Após agitação da mistura à temperatura ambiente durante 17 h, o solvente foi retirado sob vácuo, e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel,

eluindo com 20-30 % de acetato de etilo (gradiente) em hexanos. O solvente foi retirado em vácuo para se obter éster metílico do ácido 5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxílico como um sólido branco (0,58 g, 85 %). CL/EM (M + H)⁺ = 337,2

B. Foi adicionado a uma solução do composto A (575 mg, 1,71 mmol) em piridina (20 mL), iodeto de lítio (17 mmol, 2,3 g). A mistura foi agitada em refluxo durante 45 h. A mistura foi deixada arrefecer, e em seguida a piridina foi retirada sob vácuo. O material sólido restante foi purificado por HPLC preparativa. A remoção do eluente em vácuo produziu 5-metil-4-(2-metil-1*H*-indol-5-iloxi) pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ácido carboxílico (228 mg, 41 %) como um sólido castanho. CL/EM (M + H)⁺ = 323,1

C. Foi adicionado a uma solução do composto B (35 mg, 0,11 mmol) em dioxano (7 mL), cerca de 5 mg de crivos moleculares de 4 Å esmagados, trietilamina (0,13 mmol, 18 µL), e DPPA (0,13 mmol, 28 µL). A mistura foi aquecida sob árgon a 50 °C durante 6 h, seguida pela adição de 3-piperidenapropanol (1,1 mmol, 156 mg) em dioxano (2,0 mL), aquecida a 76 °C, em seguida deixada a agitar durante cerca de 16 h. A mistura de reacção foi purificada em HPLC preparativa. O produto obtido foi então dissolvido em acetato de etilo (100 mL) e lavado com 30 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado, seco, filtrado e concentrado em vácuo. O óleo foi em seguida submetido a cromatografia usando sílica gel, eluindo com trietilamina a 1%, metanol a 10% em clorofórmio. A remoção do solvente em vácuo produziu o composto do título (9,2 mg, 18 %) como um óleo cor de laranja. CL/EM (M + H)⁺ = 323,2

Exemplo 77



4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-oxi)-5-metil-6-(morpholin-2-ilmetoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

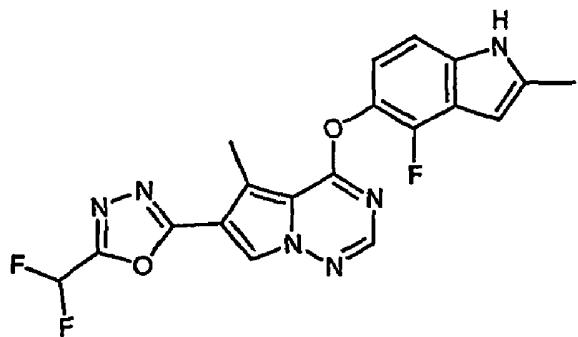
A. Foi adicionado a uma solução de (2*S*)-4-terc-butoxicarbonil-2-hidroximetilmorfolino [28,6 mg, 0,13 mmol, para preparação ver *Heterocycles* (1993), 35 (1), 105] e trietilamina (16 mg, 0,16 mmol) em diclorometano (0,5 mL) a 0 °C, cloreto de metanosulfonil (18 mg, 0,157 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, e em seguida diluída com acetato de etilo (5 mL). A mistura foi lavada sucessivamente com uma solução de KHSO₄ 1 M e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca, e foi concentrada para dar o produto bruto, 38 mg (99 %) como um óleo, o qual foi utilizado directamente na etapa seguinte.

Uma mistura do composto bruto (38 mg, 0,13 mmol), Exemplo 1 (45 mg, 0,14 mmol) e K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) em DMF (0,5 mL) foi agitada à TA durante 48 h. A mistura foi diluída com diclorometano e filtrada. O filtrado foi lavado com água, seco e concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir éster terc-butílico do ácido (2*S*)-2- metanosulfoniloximetilmorfolino-4-carboxílico (15 mg, 22,6 %) como um gel. CL/EM (M + H)⁺ = 512.

B. O composto A (15 mg) foi dissolvido em HCl 4 M em dioxano (0,1 mL) a 0 °C, e agitado a esta temperatura durante 10 h, e armazenado num frigorífico durante 72 h. A mistura foi neutralizada com uma solução aquosa de NaHCO₃ e purificada por HPLC preparativa. A fracção contendo o produto desejado foi neutralizada com NaHCO₃, e extraída

com acetato de etilo. O extracto foi seco e concentrado, e o resíduo foi liofilizado para dar o composto do título (2 mg, 16 %) como um sólido. CL/EM $(M + H)^+ = 412$.

Exemplo 78



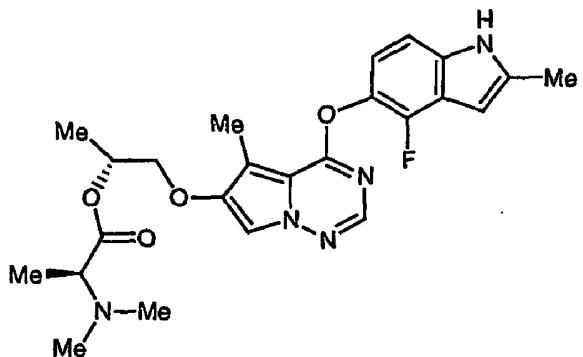
6-(5-Difluorometil-[1, 3, 4] oxadiazol-2-il)-4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo-[2, 1-f][1,2,4]triazina

A. 4-Hidroxi-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ácido carboxílico etil éster (1,5 mmol, 331 mg) foi dissolvido numa mistura 4:1 de hidrazina em etanol (2 mL), e a mistura foi aquecida a 90 °C durante 8 h. A mistura foi arrefecida até à TA e concentrada em vácuo para dar 4-[[2, 4-difluoro-5-[(metoxiamina) carbonil] fenil] amina]-5-(1-metiletil) pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ácido carboxílico hidrazida (300 mg, 97 %) como um sólido esbranquiçado.

B. Foram adicionados Composto A (100 mg, 0,43 mmol) e ácido difluoroacético a oxicloreto de fósforo (3 mL), e a mistura resultante foi aquecida a 120 °C durante 10 h. A mistura de reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etilo e uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo oleoso resultante foi então dissolvido em DMF (2 mL) e foram adicionados 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (0,13 g, 0,63 mmol) e carbonato de

potássio. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 5 h, depois arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com água, seca (Na_2SO_4), filtrada, concentrada. A purificação por HPLC preparativa deu o composto do título (22 mg, 31 % global) como um sólido branco. CL/EM ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 415,14.

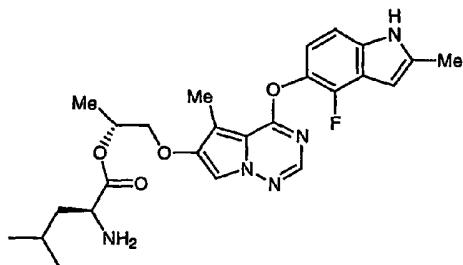
Exemplo 79



[(1R, 2S)-2-Ácido dimetilaminopropiónico-[2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletil éster

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 mmol), e DMAP (3 mg) em DMF (1,5 ml) foi agitada durante 16 h. Os materiais voláteis foram retirados sob vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa. A fração desejada foi recolhida, tratada com HCl aquoso (1 M), e depois liofilizada para dar o composto do título (69 mg, 63 % de rendimento) como um sólido branco. CL/EM ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 470. ¹HRMN (CD_3OD): 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



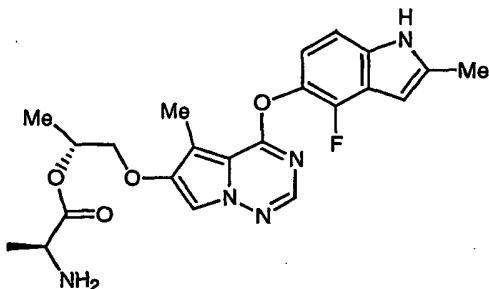
Éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletílico do ácido [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilpentanóico

Etapa A

Uma 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 materiais voláteis foram retirados sob vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para dar éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletílico do ácido 2-benziloxycarbonilaminopentanóico como um sólido branco (145 mg, 78 % de rendimento como um diastereómero único).

Etapa B

O composto da etapa A acima (130 mg, 0,21 mmol), Pd / C (10 %, 26 mg) e formato de amónio (400 mg) em DMF (4 mL) foram agitados à TA durante 4 h. A mistura foi diluída com acetato de etilo, filtrada através de uma almofada de Celite®, e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa. A fracção desejada foi recolhida, misturada com HCl 1 N aquoso, e liofilizada para dar o composto do título como um sólido branco (92 mg, 84 % de rendimento). EM: $(M + H)^+ = 484$. $^1\text{HMRN}$ (CD_3OD): 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

Éster 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletílico do ácido [(1R), 2S]-2- aminopropiónico

Etapa A

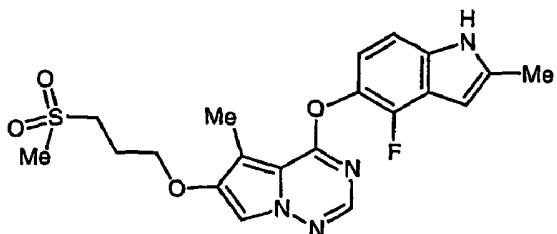
Uma mistura do Exemplo 15 (60 mg, 0.016 mmol), N-Cbz-L-alanina (89 mg, 0,4 mmol), HATU (253 mg, 0,4 mmol), DIPEA (103 mg, 0,8 mmol), e DMAP (5 mg) em DMF (1 mL) foi agitada durante a noite. Os materiais voláteis foram retirados em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa, para dar éster[2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletílico do ácido 2-benziloxicarbonilaminopropiónico homoquiral como um sólido branco (77 mg, 84 % de rendimento).

Etapa B

Uma mistura do composto da etapa A acima (60 mg, 0,11 mmol), Pd / C (6 mg), e formato de amónio (200 mg) em DMF (1,5 mL) foi agitada à TA durante 30 min. A mistura foi diluída com acetato de etilo, e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi lavado com água, seco sobre Na_2SO_4 , e concentrado. O produto foi misturado com HCl 1 N aquoso e liofilizado, para dar o composto do título como um sólido branco (53 mg, 99 % de rendimento). EM: $(\text{M} + \text{H})^+ = 442$. $^1\text{HRMN}$ (CD_3OD): 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 82



4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonilpropoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

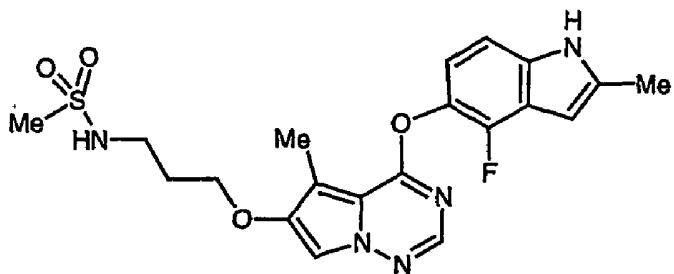
A. Foi adicionado a uma solução de 4-fenoxi-5-metil-6-hidroxipirrolo-[2, 1-f] [1,2,4]triazina (1,0 g, 4,15 mmol, como preparado no WO 00/71129, que é aqui incorporado por referência), 3-metanosulfonlpropan-1-ol (1,15 g, 8,3 mmol) e PPh_3 (2,17 g, 8,3 mmol) em THF (12 mL) a 0 °C, DEAD (1,42 g, 8,3 mmol). A mistura foi agitada à TA durante 1 h. O solvente foi retirado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura e seco (Na_2SO_4). Os materiais voláteis foram retirados, e o sólido obtido foi triturado com diclorometano para se obter 6-(3-metanosulfonilpropoxi)-5-metil-4-fenoxipirrol[2,1-f][1,2,4]triazina como um sólido branco (1,1 g, 73 % de rendimento). EM: $(\text{M} + \text{H})^+ = 362$.

B. Uma mistura de 6-(3-metanosulfonil-propoxi)-5-metil-4-fenoxipirrol[2,1-f][1,2,4]triazina (1,1 g, 3,04 mmol), HCl (1 N, 20 mL) e etanol (20 mL) foi aquecida a 80 °C durante 3 h. Os materiais voláteis foram retirados sob vácuo. O sólido branco foi triturado com dietil éter / hexano (2:1) para dar 6-(3-metanosulfonil-propoxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (820 mg, 95 %) como um sólido branco EM: $(\text{M} + \text{H})^+ = 286$.

C. Uma mistura de 6-(3-metanosulfonil-propoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (620 mg, 2,17 mmol) e POCl_3 (10 ml) foi aquecida a 85 °C durante 3 h. POCl_3 foi

retirado sob vácuo para dar um sólido amarelo, que foi dissolvido em diclorometano, e lavado sucessivamente com uma solução de NaHCO_3 frio e salmoura. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados para dar o cloroimidato intermédio bruto (610 mg), que foi adicionado a uma solução pré-misturada de 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol (664 mg, 4,02 mmol) e NaH (60 % em óleo mineral, 160 mg, 4,02 mmol) em DMF a 0 °C. A mistura resultante foi agitada à TA durante 30 min, e diluída com diclorometano, lavada com uma solução aquosa de LiCl a 10 %, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (sílica gel, eluindo a partir de acetato de etilo a 10 % / diclorometano a 30 %). As fracções desejadas foram combinadas e concentradas sob vácuo para dar um sólido, que foi lavado com MeOH para dar o composto do título como um sólido branco (610 mg, 65 % de rendimento). HRMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$: 432,12675. Encontrado: 433,1329. ^1H RMN (*d*-DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,15 (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). Análise Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$: 0,4 H_2O : 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



N-[3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil]-metanosulfonamida

A. Uma solução de 4-fenoxi-5-metil-6-hidroxipirrolo-[2, 1-f] [1,2,4]triazina (1,05 g, 4,35 mmol), 1, 3-dibromopropano (4,0 g, 20 mmol), e K_2CO_3 (3 g, 22 mmol) foi aquecida a 70 °C durante 2 h. O solvente foi retirado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (sílica gel, eluindo de diclorometano para 20 % de acetato de etilo / diclorometano) para dar o intermediário bruto (1,35 g, 86 % de rendimento). Este intermediário (1,3 g, 3,59 mmol) foi aquecido com metanosulfonamida (2,0 g, 21 mmol) e K_2CO_3 (4 g, 29 mmol) em DMF (15 mL) durante 2 h. A mistura foi arrefecida, diluída com diclorometano, lavada duas vezes com uma solução de Na_2CO_3 a 5 %, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (sílica gel, 20 % acetato de etilo / diclorometano) para dar N-[3-(5-metil-4-fenoxipirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6 iloxi)-propil]-metanosulfonamida (1,1 g, 81 %) como um sólido branco. EM: $(M + H)^+ = 377$.

B. O composto do Etapa A acima foi tratado com metanosulfonamida por um procedimento semelhante ao descrito para a preparação do Exemplo 24, para se obter N-[3-(4-hidroxi-5-metil-pirrolo [2, 1-f] [1, 2, 4] triazin-6 iloxi)-propil]-metanosulfonamida. (64 % de rendimento). EM: $(M + H)^+ = 301$.

C. Uma mistura de N-[3-(4-hidroxi-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6 iloxi)-propil]-metanosulfonamida (530 mg, 1,77 mmol) e $POCl_3$ foi aquecida a 80 °C durante 1,5 h. Os materiais voláteis foram retirados, e o resíduo foi diluído com diclorometano, lavado sucessivamente com uma solução de $NaHCO_3$ fria e salmoura, seca e concentrada sob vácuo para dar o cloroimidato intermediário bruto (610 mg), que foi aquecido com 4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-ol (495 mg, 3,0 mmol) e K_2CO_3 (3,0 g, 22 mmol) em DMF (8 mL) a 80-85 °C durante 2 h. A mistura foi diluída com diclorometano, e o sólido foi filtrado. O filtrado foi

concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna de sílica gel, eluindo com 30 % acetato de etilo / diclorometano. O produto desejado foi subsequentemente purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título (290 mg, 34 % de rendimento) como um sólido castanho amarelado. 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). Análise Calculada Para $C_{20}H_{21}FN_4O_4S$: 1,0 H₂O: 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.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 0071129 A [0007][0096][0165] [0208]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **Fanetal.** *Trend Pharmacol. Sci.*, 1995, vol. 16, 57-66 [0002]
- **Folkman.** *Nature Medicine*, 1995, vol. 1, 27-31 [0002]
- **Cullinan-Bove et al.** *Endocrinology*, 1993, vol. 133, 829-837 [0002]
- **Sengeretal.** *Cancer and Metastasis Reviews*, 1993, vol. 12, 303-324 [0002]
- **De Vries et al.** *Science*, 1992, vol. 255, 989-991 [0003]
- **Terrian et al.** *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1992, vol. 187, 1579-1586 [0003]
- **Jakeman et al.** *Endocrinology*, 1993, vol. 133, 848-859 [0003]
- **Kolch et al.** *Breast Cancer Research and Treatment*, 1995, vol. 36, 139-155 [0003]
- **Connolly et al.** *J. Biol. Chem.*, 1989, vol. 264, 20017-20024 [0003]
- **Cobleigh, M. A. ; Vogel, C. L. ; Tripathy, D. ; Robert, N. J. ; Scholl, S. ; Fehrenbacher, L. ; Wolter, J. M. ; Paton, V. ; Shak, S. ; Lieberman, G.** Multi-national study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-

overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease.

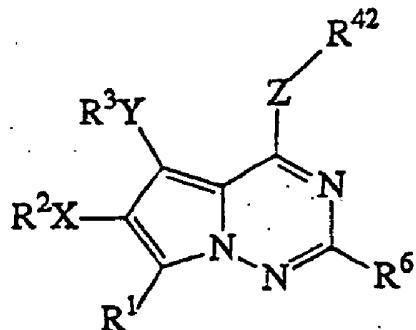
J. of Clin. Oncol., 1999, vol. 17 (9), 2639-2648

[0046]

- **Baselga, J. ; Pfister, D. ; Cooper, M. R. ; Cohen, R. ; Burtness, B. ; Bos, M. ; D'Andrea, G. ; Seidman, A. ; Norton, L. ; Gunnell, K.** Mendelsohn, J., 'Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 18 (4), 904-914 **[0046]**

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (I)



(I)

em que

Z é O;

X e Y são independentemente seleccionados do grupo que consiste em O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halogéneo, nitro e ciano, ou X ou Y estão ausentes;

R¹ é hidrogénio, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, halogéneo, nitro ou ciano;

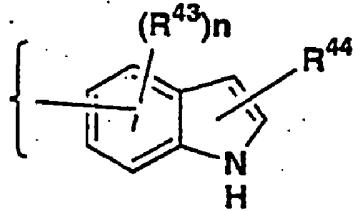
R² e R³ são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, arilo, arilo substituído, heterociclo, heterociclo substituído, aralquilo, ararquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterocicloalquilo ou heterocicloalquilo substituído; com a condição de que quando X é halo, nitro ou ciano, R² está ausente, e quando Y é halo, nitro ou ciano, R³ está ausente;

R⁶ é H, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heterociclo, heterociclo substituído, NR⁷R⁸,

OR⁹ ou halogéneo;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁸, R³⁹ e R⁴⁰ são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo, ou heterociclo substituído; R²², R²³, R³³ e R³⁷ são independentemente seleccionados do grupo que consiste em alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heterociclo, ou heterociclo substituído;

R⁴² é



(R⁴³)_n em que n é igual a 0, 1 ou 2, e cada R⁴³ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, flúor, cloro e metil; e

R⁴⁴ é metil ou hidrogénio,

com as seguintes condições de que:

a. R² não pode ser hidrogénio se X for SO, SO₂, NR¹³CO₂, ou NR¹⁴SO₂, e

b. R³ não pode ser hidrogénio se Y for SO, SO₂, NR¹³CO₂, ou NR¹⁴SO₂.

ou um enantiómero, diastereómero, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1 em que R¹ é hidrogénio ou metilo; R⁶ é hidrogénio; R³ é alquilo C₁₋₄ não substituído; e Z é oxigénio.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 em que R¹ é

hidrogénio; R^3 é alquilo C_{1-4} não substituído; Y está ausente; X é oxigénio ou azoto; R^{43} é flúor ou hidrogénio; e R^{44} é hidrogénio ou metilo.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 1 em que X é oxigénio; R^2 é um alquilo substituído e R^{43} é flúor.

5. Um composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de um grupo que consiste em
 $4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-ol}$,
 $1-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metil-pirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]4\text{-(aminosulfonil)aminobutan-2-ol}$,
 $N\text{-}\{3-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metil-pirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]2\text{-hidroxi-propil}\}\text{-metanosulfonamida}$,
 $(2S)\text{-}3-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metil-pirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-propano-1,2-diol}$,
 $(2R)\text{-}3-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-propano-1,2-diol}$,
 $(2R)\text{-}1-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-propan-2-ol}$,
 $(2S)\text{-}1-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-propan-2-ol}$,
 $(2R)\text{-}1-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-3-metoxi-propan-2-ol}$,
 $(2S)\text{-}1-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-3-metoxi-propan-2-ol}$,
 $2-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metilpirrol}[2,1-f][1,2,4]\text{triazin-6-iloxi}]\text{-etanol}$,
 $N\text{-}\{2-[4-(4\text{-fluoro-2-metil-1}H\text{-indol-5-iloxi})\text{-5-metil-}$

pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-etil}-
 metanosulfonamida,
 (2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
 pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonil-
 butan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
 pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-4-metanosulfonil-
 butan-2-ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-
 ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-
 piperidin-4-il-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(3-
 piridin-4-il-propoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 {1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
 pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloximetil]-3-
 metanosulfonil-propil}-dimetil-amina,
 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-
 metiletilamina,
 {2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletil}-
 metilamina,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(morfolin-
 2-ilmetoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
 Éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletílico
 do ácido [(1R), 2S]-2-dimetilaminopropiónico,
 Éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletílico
 do ácido [(1R), 2S]-2-amino-4-metilpentanóico,
 Éster 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
 metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletílico
 do ácido [(1R), 2S]-2-aminopropiónico,
 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonil-

propoxi)-5-metil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
e
N-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-
metanosulfonamida.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 5
selecionado do grupo que consiste em
4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-
f][1,2,4]triazin-6-ol,
(2S)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-
pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-diol,
(2R)-3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propano-1,2-
diol,
(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propan-2-ol,
(2R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-
2-ol,
(2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-3-metoxi-propan-
2-ol,
5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-piperidin-1-
ilpropoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-6-(2-
piperidin-4-il-etoxi)-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina,
2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-
metiletilamina,
Éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-
metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletilílico
do ácido [(1R),2S]-2-dimetilaminopropiónico,

Éster [2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]]-1-metiletílico do ácido [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilpentanóico,

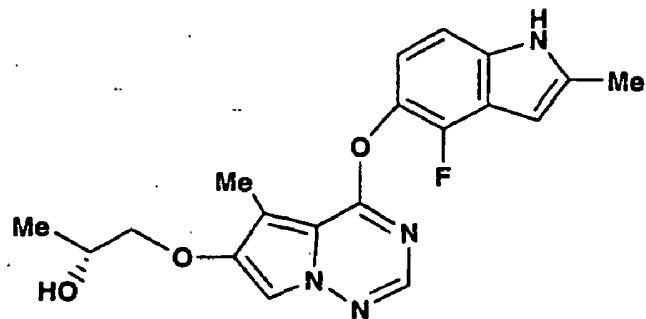
Éster 2-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-1-metiletílico do ácido [(1R), 2S]-2-aminopropiónico,

4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-(3-metanosulfonil-propoxi)-5-metil-pirrol[2,1f][1,2,4]triazina,

e

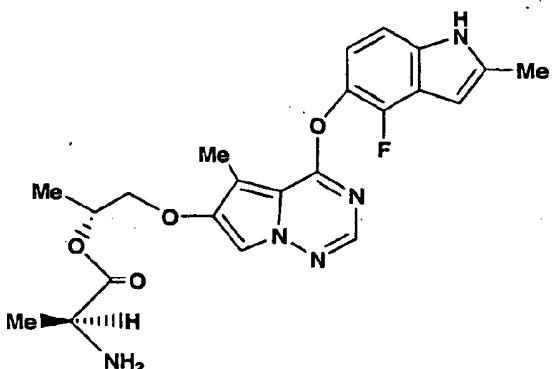
N-{3-[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi]-propil}-metanosulfonamida.

7. Um composto de acordo com a reivindicação 1 tendo a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 1 tendo a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um dos compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um veículo farmaceuticamente aceitável para os mesmos.

10. Uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um agente adicional anti-cancerígeno ou citotóxico.

11. A composição farmacêutica da Reivindicação 10, em que o referido agente anti-cancerígeno ou citotóxico é seleccionado de entre o grupo que consiste em: linomida, inibidores da função de integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozole, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, leuprolida, finasterida, herceptina, inibidores de metaloproteinases inibidores da função receptor de activador de plasminogénio uroquinase, anticorpos de factor de crescimento, anticorpos de receptor de factor de crescimento, bevacizumab, cetuximab, inibidores de tirosina quinase, inibidores de serina/treonina quinase,

metotrexato, 5-fluorouracilo, purina, análogos de adenosina, arabinósido de citosina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatina, carboplatina, mostarda de azoto, melfalano, clorambucil, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa, vincristina, paclitaxel, docetaxel, análogos de epotilona, análogos de discodermolido, análogos de eleuterobina, etoposido, teniposido, amsacrina, topotecano, irinotecano, flavopiridol, inibidores de proteassoma incluindo bortezomib e modificadores da resposta biológica.

12. Um composto de acordo com o definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para o uso no tratamento de doenças proliferativas, cancro, inflamação e doenças auto-imunes numa espécie de mamífero.

13. Um composto de acordo com o definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para a utilização da reivindicação 12, em que o cancro é seleccionado a partir de carcinoma, incluindo o da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo cancro do pulmão de pequenas células, esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, colo do útero, tiróide, próstata, pele, incluindo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfooblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas e linfoma de Burkett; tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielóides agudas e crónicas, síndrome mielodisplásico e leucemia promielocítica; tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rhabdomiossarcoma; tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e

schwannomas; e outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, cancro folicular da tiróide e sarcoma de Kaposi.