QF

1/54

INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organiza... Digitalizacion CSA L

CSA716313

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 09-765

54. **TÍTULO** Inhibidores de Pirrolotriazina Cinasa

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** Bristol-Myers Squibb Company

DOMICILIO Estados Unidos de America.

74. **APODERADO** Alvaro Correa Ordoñez
C.C. 79.143.366 de Usaquén.

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

Cesá
FN. 07-02-2009

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000765- -00000-0000
Fecha: 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

FORMULARIO ÚNICO DE S... ión
PCT
ENTRADA EN FA...

(1) **SOLICITUD DE :**

X	Patente de Invención		Patente de Modelo de Utilidad
X	Capítulo I.		Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and ProvinceLine Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución:

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: MASTALERZ, Harold; WITTMAN, Mark D; ZIMMERMANN, Kurt; SAULNIER, Mark G; VELAPARTHI, Upender; VYAS, Dolatrai M.; ZHANG, Guifen ;JOHNSON, Walter Lewis; FRENNESSON, David B.; SANG, Xiaopeng ;LIU, Peiying ;LANGLEY, David R.

Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;
c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492, Estados Unidos de América;

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/072697 Fecha 03.07.2007
Publicación Internacional No. WO/2008/005956 Fecha 10.01.2008

(6) Título (54) INHIBIDORES DE PIRROLOTRIAZINA CINASA

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 487/04;A61K 31/53 ;A61P 25/00 ; A61P 35/00

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	07.07.2006	60/819,171

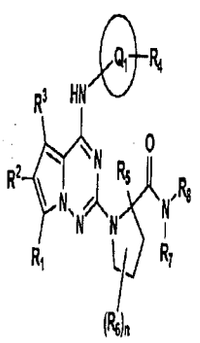
(9) Comprobante de pago No.		Fecha
	08-92,257	Nov-25-2008
	08-100,646	Dic-26-2008
	08-86,681	Nov-4-2008
	08-100,316	Dic-26-2008
	08-95,752	Dic-10-2008
	08-92,189	Nov-25-2008
	08-100,647	Dic-26-2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [X] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Extractos.

(11) **FIGURA CARATERISTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

2008/021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 92,257
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000765- -00000-0000
Fecha: 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUEVACREACION
Tra: 11 PATENTEIY!! Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102237936	25/11/2008	35,764,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

POD-4002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN

3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY

6. EL 28 DE JUNIO DE 2007

7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. N° A295716

9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)

10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO CERTIFICO QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
JUL 16 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106

JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 19..
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CÍRCULO ... CONSTAR QUE ÉSTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ... TENIDO A LA VISTA
31 DIC 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

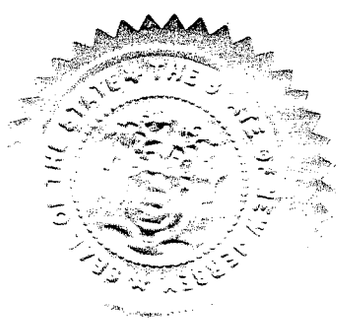
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007

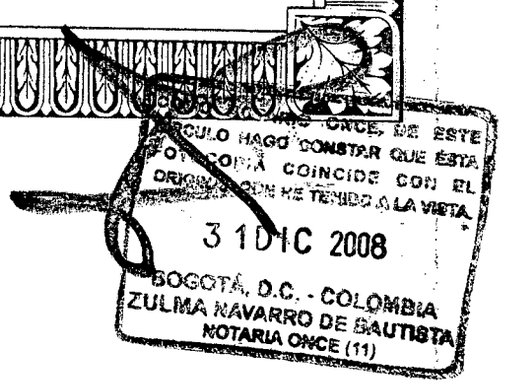
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A295716

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





BAKER & MCKENZIE

Ralsbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.066.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

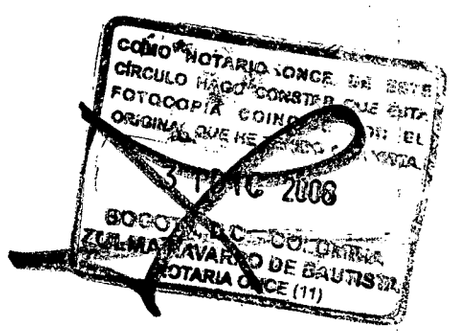
con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



BAKER & McKENZIE

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May 2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Name of the person issuing the power** Anastasia P. Winslow of legal age and domiciled in Princeton, NJ USA **Address, city, state, country** set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Patent Counsel **Position of the person issuing the Power** of the judicial person **BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY** having its home office in **Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America** is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public

Sally B. Hansen

SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow mayor y domiciliado en Princeton, NJ Estados Unidos de América suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Abogados de Patentes Senior de la persona jurídica **BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY** con sede en **Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

COMO NOTARIO ONCE ... CÍRCULO HAC... FOTOCOPIA ... ORIGINAL QUE TENGO ...
31 DIC 2008
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
ALMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/005956 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/072697

(22) International Filing Date: 3 July 2007 (03.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/819,171 7 July 2006 (07.07.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **MASTALERZ, Harold** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **WITTMAN, Mark D.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **ZIMMERMANN, Kurt** [AT/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **SAULNIER, Mark G.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **VELAPARTHI, Upender** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **VYAS, Dolatrai M.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **ZHANG, Guifen** [CN/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **JOHNSON, Walter Lewis** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **FRENNESSON, David B.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **SANG, Xiaopeng** [CN/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **LIU, Peiying** [CA/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **LANGLEY, David R.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US).

(74) Agents: **KORSEN, Elliott** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

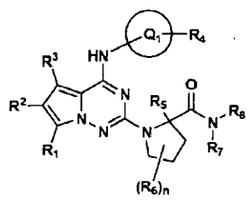
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
6 March 2008

(54) Title: PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula I [INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE] (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. The formula I compounds inhibit tyrosine kinase activity thereby making them useful as anticancer agents and for the treatment of Alzheimer's Disease.

WO 2008/005956 A3

PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The invention relates to novel pyrrolotriazine compounds that are useful as anti-cancer agents. This invention also relates to a method of using the compounds in the treatment of proliferative and other diseases and to pharmaceutical compositions containing the compounds.

BACKGROUND

[0002] The invention relates to compounds which inhibit tyrosine kinase enzymes, compositions which contain tyrosine kinase inhibiting compounds and methods of using inhibitors of tyrosine kinase enzymes to treat diseases which are characterized by an overexpression or upregulation of tyrosine kinase activity such as cancer, diabetes, restenosis, arteriosclerosis, psoriasis, Alzheimer's disease, angiogenic diseases and immunologic disorders (Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. *Anti-Cancer Drug Design* (1994), **9**: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. *Cell Growth Differ* (1997) **8**: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. *Drug Discovery Today* (1997) **2**: 50-63; all herein incorporated by reference).

[0003] Tyrosine kinases play a critical role in signal transduction for several cellular functions including cell proliferation, carcinogenesis, apoptosis, and cell differentiation. Inhibitors of these enzymes are useful for the treatment or prevention of proliferative diseases which are dependent on these enzymes. Strong epidemiologic evidence suggests that the overexpression or activation of receptor protein tyrosine kinases leading to constitutive mitogenic signaling is an important factor in a growing number of human malignancies. Tyrosine kinases that have been implicated in these processes include Abl, CDK's, EGF, EMT, FGF, FAK, Flk-1/KDR, Flt-3, GSK-3, GSKbeta-3, HER-2, IGF-1R, IR, Jak2, LCK, MET, PDGF, Src, Tie-2, TrkA, TrkB and VEGF . Hence, there is an ongoing need to investigate novel compounds that can be used to regulate or inhibit tyrosine kinase enzymes.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] The invention is directed to compounds having Formula I that inhibit tyrosine kinase enzymes for the treatment of cancer.

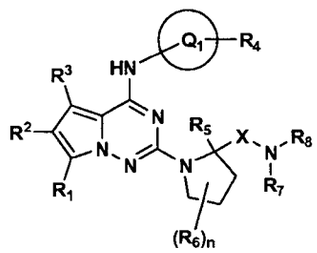
[0005] Furthermore, the invention is directed to methods for treating a condition associated with one or more tyrosine kinase inhibitor comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I and optionally one or more other anticancer agent.

[0006] The invention also provides methods for treating cancer using the compounds of the invention either alone or together with one or more other anticancer agent.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0007] The invention provides for compounds of formula I, pharmaceutical compositions employing such compounds and for methods of using such compounds.

[0008] In accordance with the invention, there are disclosed compounds of formula I



I

(I)

wherein:

Q^1 is aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

X is C=O, C=S, C=NR^9 or CH_2;

R^1, R^2, and R^3 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide,

substituted amide, carbamate, ureido, cyano, sulfonamido, substituted sulfonamido, alkylsulfone, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, disubstituted amino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, substituted carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, or alkylcarbonyl;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heterolakenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

R^5 is hydrogen, halogen, cyano, alkyl or substituted alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkylidene, substituted alkylidene, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted

aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

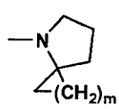
when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O) or alkylidene group (C=CHR^9);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, or substituted heteroalkynyl or R^7 and R^8 may be taken together to form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

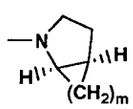
R^9 is hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

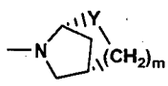
[0009] Non-limiting examples of structures contemplated for R^6 when n=2 (as defined above), include the following:



m=1,2,3,4

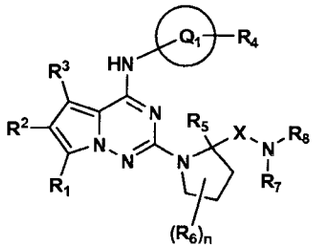


m=1,2,3,4



m=1,2,3,4
Y= C, O, N (heterobridge)

[0010] In another aspect of the invention, there are disclosed compounds of formula I



I

(I)

wherein:

Q^1 is heteroaryl or substituted heteroaryl;

X is C=O, C=S, C=NR^9 or CH_2;

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido, cyano, sulfonamido, substituted sulfonamido, alkylsulfone, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, disubstituted amino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, substituted carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, or alkylcarbonyl;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide,

alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heterolakenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino or alkylaminocarbonyl;

R^5 is hydrogen, halogen, cyano, alkyl or substituted alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkylidene, substituted alkylidene, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

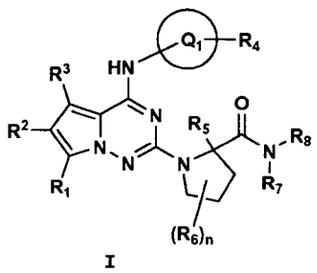
when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O) or alkylidene group (C=CHR^9);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, or substituted heteroalkynyl or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

R^9 is hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

[0011] In a further aspect of the invention, there are disclosed compounds of formula I



I

(I)

wherein:

Q^1 is pyrazole or imidazole;

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido, cyano, sulfonamido, substituted sulfonamido, alkylsulfone, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, disubstituted amino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, substituted carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, or alkylcarbonyl;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, amide, substituted amide, cycloalkyl or substituted cycloalkyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or substituted lower alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkylidene, substituted alkylidene, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

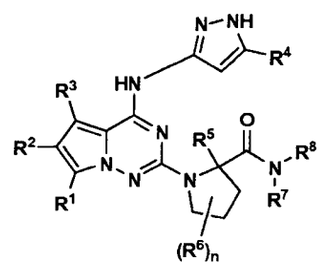
when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O) or alkylidene group (C=CHR^9);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, or substituted heteroalkynyl or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

[0012] In another aspect of the invention, there are disclosed compounds of formula II



(II)

wherein:

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, amino, substituted amino, aminoalkyl,

substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido or cyano;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, amide, substituted amide, cycloalkyl or substituted cycloalkyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or substituted lower alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl or carbonyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

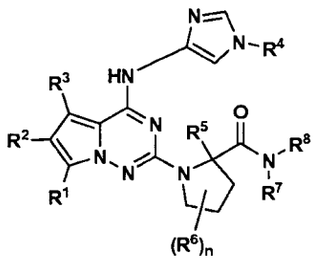
when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

[0013] In yet another aspect of the invention, there are disclosed compounds of formula III



(III)

wherein:

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido or cyano;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, amide, substituted amide, cycloalkyl or substituted cycloalkyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, or substituted lower alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl or carbonyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl,

heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

Compounds of the invention include the following:

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-3-(2-(2-methyl-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(cyclopropylmethyl)piperidin-3-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide, and

(2S,4S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

[0014] In further aspects of the invention, there are disclosed a method of modulating protein kinase activity which comprises administering to a mammal in need thereof, a therapeutically effective amount of one or more compounds of formula I.

[0015] Another aspect of the invention is that said protein kinase comprises one or more protein serine/threonine kinase or one or more protein tyrosine kinase.

[0016] Additionally, it is an aspect of the invention that said protein tyrosine kinase is selected from the group consisting of one or more CDK2/cyclin E; Flt-3; Fak; GSK-3β; IGF-1R; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRβ; PKCα; Src, TrkA; TrkB; VEGFR-1;VEGFR-2; VEGFR-3.

[0017] Another aspect of the invention is that said protein tyrosine kinase is IGF-1R.

[0018] In another aspect, the invention relates to a method of treating or preventing a protein kinase (PK) related disorder in a mammal in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of of one or more compounds described herein.

[0019] In yet another aspect of the invention, the PK related disorder is an IGF-1R related disorder selected from the group consisting of cancer, diabetes, an autoimmune disease, a hyperproliferation disorder, aging, acromegaly and Crohn's disease.

[0020] Methods of treating or preventing cancers selected from the group consisting of carcinoma of the prostate, pancreatic ductal adreno-carcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas and thyroid, neuroblastoma, glioblastoma, medulloblastoma and melanoma, multiple myeloma, and acute myelogenous leukemia (AML) are also part of the invention.

DEFINITIONS

[0021] The following are definitions of terms that may be used in the specification. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the specification individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

[0022] The term "alkyl" refers to straight or branched chain unsubstituted hydrocarbon groups of 1 to 20 carbon atoms, preferably 1 to 7 carbon atoms. The expression "lower alkyl" refers to unsubstituted alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms.

[0023] The term "substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted by, for example, one to four substituents, such as, halo, hydroxy, alkoxy, oxo, alkanoyl, aryloxy, alkanoyloxy, amino, alkylamino, arylamino, arylalkylamino, disubstituted amines in which the 2 amino substituents are selected from alkyl, aryl or arylalkyl; alkanoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, substituted alkanoylamino, substituted arylamino, substituted aralkanoylamino, thiol, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, alkylthiono, arylthiono, arylalkylthiono, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, sulfonamido, e.g. SO_2NH_2, substituted sulfonamido, nitro, cyano, carboxy, carbamyl, e.g. $CONH_2$, substituted carbamyl e.g. CONHalkyl, CONHaryl, CONHarylalkyl or cases where there are two substituents on the nitrogen selected from alkyl, aryl or arylalkyl; alkoxycarbonyl, aryl, substituted aryl, guanidino, heterocyclyl, e.g., indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, homopiperazinyl and the like, and substituted heterocyclyl. Where noted above where the substituent is further substituted it will be with alkyl, alkoxy, aryl or arylalkyl.

[0024] The term "halogen" or "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

[0025] The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, naphthyl, biphenyl and diphenyl groups, each of which may be substituted.

[0026] The terms "aryloxy", "arylamino", "arylalkylamino", "arylthio", "arylalkanoylamino", "arylsulfonyl", "arylalkoxy", "arylsulfinyl", "arylheteroaryl", "arylalkylthio", "arylcarbonyl", "arylalkenyl", or "arylalkylsulfonyl" refer to an aryl or substituted aryl bonded to an oxygen; an amino; an alkylamino; a thio; an alkanoylamino; a sulfonyl; an alkoxy; a sulfinyl; a heteroaryl or substituted heteroaryl; an alkylthio; a carbonyl; an alkenyl; or an alkylsulfonyl, respectively.

[0027] The term "arylsulfonylaminocarbonyl" refers to an arylsulfonyl bonded to an aminocarbonyl.

[0028] The terms "aryloxyalkyl", "aryloxycarbonyl" or "aryloxyaryl" refer to an aryloxy bonded to an alkyl or substituted alkyl; a carbonyl; or an aryl or substituted aryl, respectively.

[0029] The term "arylalkyl" refers to an alkyl or substituted alkyl in which at least one of the hydrogen atoms bonded to at least one of the carbon atoms is replaced with an aryl or substituted aryl. Typical arylalkyls include, but are not limited to, for example, benzyl, 2-phenylethan-1-yl, 2-phenylethen-1-yl, naphthylmethyl, 2-naphthylethan-1-yl, 2-naphthylethen-1-yl, naphthobenzyl, and 2-naphthophenylethan-1-yl.

[0030] The term "arylalkyloxy" refers to an arylalkyl bonded through an oxygen linkage (–O–arylalkyl).

[0031] The term "substituted aryl" refers to an aryl group substituted by, for example, one to four substituents such as alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, halo, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, aryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, arylamino, arylalkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, thiol, alkylthio, ureido, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyl, carbamyl, alkoxycarbonyl, alkylthiono, arylthiono, arylsulfonylamine, sulfonic acid, alkysulfonyl, sulfonamido, aryloxy and the like. The substituent may be further substituted by hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl or arylalkyl.

[0032] The term "heteroaryl" refers to an optionally substituted, aromatic group for example, which is a 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic ring system, which has at least one heteroatom and at least one carbon atom-containing ring, for example, pyridine, tetrazole, indazole.

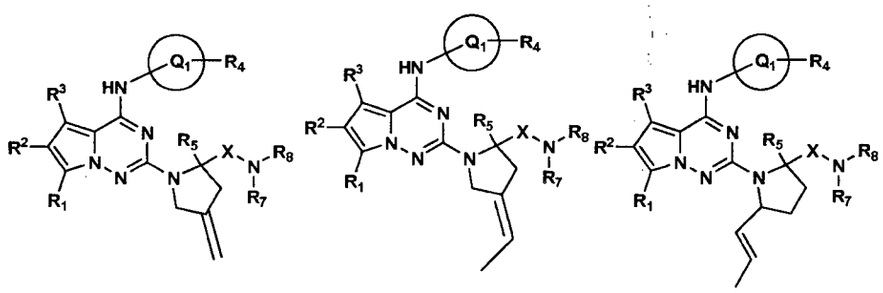
[0033] The term "alkenyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 20 carbon atoms, preferably 2 to 15 carbon atoms, and most preferably 2 to 8 carbon atoms, having one to four double bonds.

[0034] The term "substituted alkenyl" refers to an alkenyl group substituted by, for example, one to two substituents, such as, halo, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, thiol, alkylthio, alkylthiono, alkylsulfonyl, sulfonamido, nitro, cyano, carboxy, carbamyl, substituted carbamyl, guanidino, indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl and the like.

[0035] The term "alkynyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 20 carbon atoms, preferably 2 to 15 carbon atoms, and most preferably 2 to 8 carbon atoms, having one to four triple bonds.

[0036] The term "substituted alkynyl" refers to an alkynyl group substituted by, for example, a substituent, such as, halo, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, thiol, alkylthio, alkylthiono, alkylsulfonyl, sulfonamido, nitro, cyano, carboxy, carbamyl, substituted carbamyl, guanidino and heterocyclyl, e.g. imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl and the like.

[0037] An "alkylidene" group refers to an alkylene group consisting of at least two carbon atoms and at least one carbon--carbon double bond. Substituents on this group include those in the definition of "substituted alkyl". The following further illustrates the difference between "akylidene" and "alkylene":



1 2 3

[0038] The first two structures illustrate an alkylidene while the third one illustrates an alkylene.

[0039] The term "cycloalkyl" refers to an optionally substituted, saturated cyclic hydrocarbon ring systems, preferably containing 1 to 3 rings and 3 to 7 carbons per ring which may be further fused with an unsaturated C_3-C_7 carbocylic ring. Exemplary groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclododecyl, and adamantyl. Exemplary substituents include one or more alkyl groups as described above, or one or more groups described above as alkyl substituents.

[0040] The terms "heterocycle", "heterocyclic" and "heterocyclyl" refer to an optionally substituted, fully saturated or unsaturated, aromatic or nonaromatic cyclic group, for example, which is a 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic ring system, which has at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may also optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may also optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached at any heteroatom or carbon atom.

[0041] Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl, pyrrolyl, indolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl,

piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, homopiperazinyl, 2-oxohomopiperazinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridyl, N-oxo-pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1, 1-dioxothienyl, dioxanyl, isothiazolidinyl, thietanyl, thiiranyl, triazinyl, and triazolyl, and the like.

[0042] Exemplary bicyclic heterocyclic groups include 2,3-dihydro-2-oxo-1H-indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, quinolinyl, quinolinyl-N-oxide, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,1-b]pyridinyl] or furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzodiazinyl, benzofurazanyl, benzothiopyranyl, benzotriazolyl, benzpyrazolyl, 1,3-benzodioxolyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothienyl, dihydrobenzothiopyranyl, dihydrobenzothiopyranyl sulfone, dihydrobenzopyranyl, indolinyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolinyl, naphthyridinyl, phthalazinyl, piperonyl, purinyl, pyridopyridyl, pyrrolotriazinyl, quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, thienofuryl, thienopyridyl, thienothienyl, and the like.

[0043] Exemplary substituents include one or more alkyl or arylalkyl groups as described above or one or more groups described above as alkyl substituents.

[0044] Also included are smaller heterocyclyls, such as, epoxides and aziridines.

[0045] The term "carbocyclic ring" or "carbocyclyl" refers to stable, saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic hydrocarbon rings that contain 3-12 atoms. Particularly, this includes a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, dihydroindenyl and tetrahydronaphthyl. The term "optionally substituted" as it refers to "carbocyclic ring" or "carbocyclyl" herein indicates that the carbocyclic ring may be substituted at one or more substitutable ring positions by one or more groups independently selected from alkyl (preferably lower alkyl), alkoxy (preferably lower alkoxy), nitro, monoalkylamino (preferably a lower alkylamino), dialkylamino (preferably a

di[lower]alkylamino), cyano, halo, haloalkyl (preferably trifluoromethyl), alkanoyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkyl amido (preferably lower alkyl amido), alkoxyalkyl (preferably a lower alkoxy[lower]alkyl), alkoxycarbonyl (preferably a lower alkoxycarbonyl), alkylcarbonyloxy (preferably a lower alkylcarbonyloxy) and aryl (preferably phenyl), said aryl being optionally substituted by halo, lower alkyl and lower alkoxy groups.

[0046] The term "heteroatoms" shall include oxygen, sulfur and nitrogen.

[0047] The term "alkylsulfone" refers to $-R^kS(=O)_2R^k$, wherein R^k is an alkyl or substituted alkyl.

[0048] The term "oxo" refers to the divalent radical =O.

[0049] The term "carbamate" refers to the group $-OC(=O)NH_2$.

[0050] The term "amide" refers to the group $-C(=O)NH_2$.

[0051] The term "sulfonamide" refers to the group $-SO_2NH_2$.

[0052] The terms "substituted amide", "substituted sulfonamide", or "substituted carbamate" refer to an amide, sulfonamide, or carbamate, respectively, having at least one hydrogen replaced with a group chosen from alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, and substituted cycloalkyl.

[0053] A substituted amide, for example, refers to the group $-C(=O)NR^mR^n$ wherein R^m and R^n are independently selected from H, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, and substituted cycloalkyl, provided at least one of R^m or R^n is a substituted moiety.

[0054] A substituted sulfonamide, for example, refers to the group $-SO_2NR^oR^p$ wherein R^o and R^p are independently selected from alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, and substituted cycloalkyl, provided at least one of R^o or R^p is a substituted moiety.

[0055] A substituted carbamate, for example, refers to the group $-OC(=O)NR^qR^r$ wherein R^q and R^r are independently selected from alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, and substituted cycloalkyl, provided at least one of R^q or R^r is a substituted moiety.

[0056] The term "ureido" refers to the group $-NHC(=O)NH_2$.

[0057] The term "cyano" refers to the group –CN.

[0058] The terms "cycloalkylalkyl" or "cycloalkylalkoxy" refer to a cycloalkyl or substituted cycloalkyl bonded to an alkyl or substituted alkyl; or an alkoxy, respectively.

[0059] The term "nitro" refers to the group $-N(O)_2$.

[0060] The term "thio" refers to the group –SH.

[0061] The term "alkylthio" refers to the group $-SR^s$ where R^s is an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or substituted cycloalkyl.

[0062] The term "thioalkyl" refers to the group $-R^tS$ where R^t is an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or substituted cycloalkyl.

[0063] The term "alkylsulfonyl" refers to the group $-S(=O)_2R^u$ where R^u is an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or substituted cycloalkyl.

[0064] The term "alkylsulfinyl" refers to the group $-S(=O)R^v$ where R^v is an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or substituted cycloalkyl.

[0065] The term "carboxy" refers to the group –C(=O)OH.

[0066] The terms "carboxyalkoxy" or "alkoxycarbonylalkoxy" refer to a carboxy, or an alkoxycarbonyl, respectively, bonded to an alkoxy.

[0067] The term "alkoxycarbonyl" refers to the group $-C(=O)OR^w$ where R^w is an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or substituted heteroaryl.

[0068] The term "arylalkoxycarbonyl" refers to an aryl or substituted aryl bonded to an alkoxycarbonyl.

[0069] The terms "alkylcarbonyloxy" or "arylcarbonyloxy" refer to the group $-OC(=O)R^x$, where R^x is an alkyl or substituted alkyl, or an aryl or substituted aryl, respectively.

[0070] The term "carbamoyl" refers to the groups $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^x$, and/or $-OC(=O)NR^yR^z$, wherein R^y and R^z are independently selected from alkyl and substituted alkyl.

[0071] The group $-NR^6(C=O)R^9$ refers to a group where R^6 is selected from hydrogen, lower alkyl and substituted lower alkyl, and R^9 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, aryl and substituted aryl.

[0072] The term "carbonyl" refers to a C(=O).

[0073] The terms "alkylcarbonyl", "aminocarbonyl", "alkylaminocarbonyl" "aminoalkylcarbonyl", or "arylaminocarbonyl" refer to an alkyl or substituted alkyl; an amino; an alkylamino or substituted alkylamino; an aminoalkyl or substituted aminoalkyl; or an arylamino, respectively, bonded to a carbonyl.

[0074] The terms "aminocarbonylaryl" or "aminocarbonylalkyl" refer to an aminocarbonyl bonded to an aryl or substituted aryl; or an alkyl or substituted alkyl, respectively.

[0075] The term "sulfonyl" refers to the group $S(=O)_2$.

[0076] The term "sulfinyl" refers to an S(=O).

[0077] The term "carboxyalkyl" refers to an alkyl or substituted alkyl bonded to a carboxy.

[0078] The compounds of formula I may form salts which are also within the scope of this invention. Pharmaceutically acceptable (i.e. non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful, e.g., in isolating or purifying the compounds of this invention.

[0079] The compounds of formula I may form salts with alkali metals such as sodium, potassium and lithium, with alkaline earth metals such as calcium and magnesium, with organic bases such as dicyclohexylamine, tributylamine, pyridine and amino acids such as arginine, lysine and the like. Such salts can be formed as known to those skilled in the art.

[0080] The compounds for formula I may form salts with a variety of organic and inorganic acids. Such salts include those formed with hydrogen chloride, hydrogen bromide, methanesulfonic acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, oxalic acid, maleic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid and various others (e.g., nitrates, phosphates, borates, tartrates, citrates, succinates, benzoates, ascorbates, salicylates and the like). Such salts can be formed as known to those skilled in the art.

[0081] In addition, zwitterions ("inner salts") may be formed.

[0082] All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The definition of compounds according to the invention embraces all the possible stereoisomers and their mixtures. It very particularly embraces the racemic forms and

the isolated optical isomers having the specified activity. The racemic forms can be resolved by physical methods, such as, for example, fractional crystallization, separation or crystallization of diastereomeric derivatives or separation by chiral column chromatography. The individual optical isomers can be obtained from the racemates from the conventional methods, such as, for example, salt formation with an optically active acid followed by crystallization.

[0083] Compounds of the formula I may also have prodrug forms. Since prodrugs are known to enhance numerous desirable qualities of pharmaceuticals (e.g., solubility, bioavailability, manufacturing, etc.) the compounds of the present invention may be delivered in prodrug form. Thus, the present invention is intended to cover prodrugs of the presently claimed compounds, methods of delivering the same and compositions containing the same. "Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers that release an active parent drug of the present invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound. Prodrugs include compounds of the present invention wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that, when the prodrug of the present invention is administered to a mammalian subject, it cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate, and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the present invention.

[0084] Various forms of prodrugs are well known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); and

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992).

[0085] It should further be understood that solvates (e.g., hydrates) of the compounds of formula I are also with the scope of the invention. Methods of solvation are generally known in the art.

[0086] According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiproliferative effect in a warm-blooded animal such as a human being.

[0087] According to a further feature of the invention there is provided a method for producing an antiproliferative effect in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

[0088] The anti-proliferative treatment defined herein before may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. The compounds of this invention may also be useful in combination with known anti-cancer and cytotoxic agents and treatments, including radiation. If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described below and the other pharmaceutically active agent within its approved dosage range. Compounds of formula I may be used sequentially with known anticancer or cytotoxic agents and treatment, including radiation when a combination formulation is inappropriate.

[0089] The term "anti-cancer" agent includes any known agent that is useful for the treatment of cancer including the following: 17α-ethinylestradiol, diethylstilbestrol, testosterone, prednisone, fluoxymesterone, dromostanolone propionate, testolactone, megestrolacetate, methylprednisolone, methyl-testosterone, prednisolone, triamcinolone, chlorotrianisene, hydroxyprogesterone, aminoglutethimide, estramustine, medroxyprogesteroneacetate, leuprolide, flutamide, toremifene, Zoladex; matrix metalloproteinase inhibitors; VEGF inhibitors, such as anti-VEGF antibodies (Avastin®) and small molecules such as ZD6474 and SU6668;

Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, and CEP-7055; HER 1 and HER 2 inhibitors including anti- HER2 antibodies (Herceptin); EGFR inhibitors including gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, and cetuximab; Eg5 inhibitors, such as SB-715992, SB-743921, and MKI-833; pan Her inhibitors, such as canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, and GW-572016; Src inhibitors, e.g. Gleevec® and dasatinib; Casodex® (bicalutamide, Astra Zeneca), Tamoxifen; MEK-1 kinase inhibitors, MAPK kinase inhibitors, PI3 kinase inhibitors; PDGF inhibitors, such as imatinib; anti-angiogenic and antivascular agents which, by interrupting blood flow to solid tumors, render cancer cells quiescent by depriving them of nutrition; castration, which renders androgen dependent carcinomas non-proliferative; inhibitors of non-receptor and receptor tyrosine kinases; inhibitors of integrin signaling; tubulin acting agents such as vinblastine, vincristine, vinorelbine, vinflunine, paclitaxel , docetaxel, 7-O-methylthiomethylpaclitaxel, 4-desacetyl-4-methylcarbonatepaclitaxel, 3'-*tert*-butyl-3'-N-*tert*-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3'-dephenyl-3'-N-debenzoyl-4-O-methoxycarbonyl-paclitaxel, C-4 methyl carbonate paclitaxel, epothilone A, epothilone B, epothilone C, epothilone D, desoxyepothilone A, desoxyepothilone B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17 oxabicyclo [14.1.0]heptadecane-5,9-dione (ixabepilone), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecane-5,9-dione, and derivatives thereof; CDK inhibitors, antiproliferative cell cycle inhibitors, epidophyllotoxin, etoposide, VM-26; antineoplastic enzymes, e.g., topoisomerase I inhibitors, camptothecin, topotecan, SN-38; procarbazine; mitoxantrone; platinum coordination complexes such as cisplatin, carboplatin and oxaliplatin; biological response modifiers; growth inhibitors; antihormonal therapeutic agents; leucovorin; tegafur; antimetabolites such as purine antagonists (e.g. 6-thioguanine and 6-mercaptopurine; glutamine antagonists, e.g. DON (AT-125; d-oxo-norleucine); ribonucleotide reductase inhibitors; mTOR inhibitors; and haematopoietic growth factors.

[0090] Additional cytotoxic agents include cyclophosphamide, doxorubicin, daunorubicin, mitoxanthrone, melphalan, hexamethyl melamine, thiotepa, cytarabin,

idatrexate, trimetrexate, dacarbazine, L-asparaginase, bicalutamide, leuprolide, pyridobenzoindole derivatives, interferons, and interleukins.

[0091] In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such treatment in addition to the antiproliferative treatment defined herein before may be surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may cover three main categories of therapeutic agent:

(i) antiangiogenic agents that work by different mechanisms from those defined hereinbefore (for example, linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function, angiostatin, razoxane);

(ii) cytostatic agents such as antiestrogens (for example, tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), progestogens (for example, megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example, anastrozole, letrozole, exemestane), antihormones, antiprogestogens, antiandrogens (for example, flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example, gosereline acetate, leuprolide), inhibitors of testosterone 5α-dihydroreductase (for example, finasteride), farnesyltransferase inhibitors, anti-invasion agents (for example, metalloproteinase inhibitors such as marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example, EGF, FGF, platelet derived growth factor and hepatocyte growth factor, such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies such as Avastin® (bevacizumab) and Erbitux® (cetuximab); tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors); and

(iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as antimetabolites (for example, antifolates such as methotrexate, fluoropyrimidines such as 5-fluorouracil, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside); Intercalating antitumour antibiotics (for example, anthracyclines such as doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example, cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide nitrosoureas, thiotepa; antimitotic agents (for example, vinca alkaloids like vincristine, vinorelbine,

vinblastine and vinflunine) and taxoids such as Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) and newer microbtubule agents such as epothilone analogs (ixabepilone), discodermolide analogs, and eleutherobin analogs; topoisomerase inhibitors (for example, epipodophyllotoxins such as etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, irinotecan); cell cycle inhibitors (for example, flavopyridols); biological response modifiers and proteasome inhibitors such as Velcade® (bortezomib).

[0092] As stated above, the formula I compounds of the invention are of interest for their antiproliferative effects. Such compounds of the invention are expected to be useful in a wide range of disease states including cancer, psoriasis, and rheumatoid arthritis.

[0093] More specifically, the compounds of formula I are useful in the treatment of a variety of cancers, including (but not limited to) the following:

– carcinoma, including that of the prostate, pancreatic ductal adreno-carcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas, and thyroid;

– tumors of the central and peripheral nervous system, including neuroblastoma, glioblastoma, and medullobalstoma; and

– other tumors, including melanoma and multiple myeloma.

[0094] Due to the key role of kinases in the regulation of cellular proliferation in general, inhibitors could act as reversible cytostatic agents which may be useful in the treatment of any disease process which features abnormal cellular proliferation, e.g., benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, pulmonary fibrosis, arthritis, psoriasis, glomerulonephritis, restenosis following angioplasty or vascular surgery, hypertrophic scar formation and inflammatory bowel disease.

[0095] The compounds of formula I are especially useful in treatment of tumors having a high incidence of tyrosine kinase activity, such as prostate, colon, brain, thyroid and pancreatic tumors. Additionally, the compounds of the invention may be useful in treatment of sarcomas and pediatric sarcomas. By the administration of a composition (or a combination) of the compounds of this invention, development of tumors in a mammalian host is reduced.

[0096] Compounds of formula I may also be useful in the treatment of other cancerous diseases (such as acute myelogenous leukemia) that may be associated with signal transduction pathways operating through kinases such as Flt-3 (Fme-like kinase-3), Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR and IGFR kinases.

[0097] The pharmaceutical compositions of the invention containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations.

[0098] Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water soluble carrier such as polyethyleneglycol or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

[0099] The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous solutions. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution.

[00100] The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable oil-in-water microemulsion where the active ingredient is dissolved in the oily phase. For example, the active ingredient may be first dissolved in a mixture of soybean oil and lecithin. The oil solution then introduced into a water and glycerol mixture and processed to form a microemulation.

[00101] The injectable solutions or microemulsions may be introduced into a patient's blood-stream by local bolus injection. Alternatively, it may be advantageous to administer the solution or microemulsion in such a way as to maintain a constant circulating concentration of the instant compound. In order to maintain such a constant concentration, a continuous intravenous delivery device may be utilized. An

example of such a device is the Deltec CADD-PLUS™ Model 5400 intravenous pump.

[00102] The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension for intramuscular and subcutaneous administration. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above.

[00103] When a compound according to this invention is administered into a human subject, the daily dosage will normally be determined by the prescribing physician with the dosage generally varying according to the age, weight, sex and response of the individual patient, as well as the severity of the patient's symptoms.

[00104] If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described above and the other pharmaceutically active agent or treatment within its approved dosage range. Compounds of formula I may also be administered sequentially with known anticancer or cytotoxic agents when a combination formulation is inappropriate. The invention is not limited in the sequence of administration; compounds of formula I may be administered either prior to or after administration of the known anticancer or cytotoxic agent(s).

[00105] The compounds may be administered in a dosage range of about 0.05 to 200 mg/kg/day, preferably less than 100 mg/kg/day, in a single dose or in 2 to 4 divided doses.

BIOLOGICAL ASSAYS

A. CDK 2/cyclin E Kinase Assay

[00106] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 µl prepared from 15 µl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated CDK2E substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of bacterially expressed, CDK2E with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 µl of 35 mM EDTA to each sample. The

reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 30 μM; FL-peptide, 1.5 μM; CDK2E, 0.2 nM; and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

B. FLT3

[00107] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated FLT3 substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of FLT3 with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays are ATP, 200 μM, FL-peptide, 1.5 μM; FLT3, 4.5 nM and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

C. GSK3-β

[00108] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated peptide FL-GSK substrate and ATP) and test compounds in assay

buffer (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35, 25mM β-glycerolphosphate and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of GSK3-β with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 µl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays are ATP, 30 µM; FL-GSK substrate, 1.5 µM; His-GSK3B, 2.4 nM; and DMSO, 1.6%.

D. IGF1-Receptor Tyrosine Kinase Assay

[00109] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 µl prepared from 15 µl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated IGF1R substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MnCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of IGF1-receptor with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 µl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 25 µM; FL-peptide, 1.5 µM; IGF1-Receptor, 14 nM; and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

[00110] Compounds described herein were tested in the above assay. The following results were obtained.

TABLE I

IGF-1R in vitro kinase IC50 (uM)

Example	IGF1R kinase IC_{50} (uM)
6	0.043
10	3.166
23	1.757
41	0.122
42	0.170
44	0.098
47	0.361
55	0.072
56	2.840
57	1.522
58	0.174
59	0.880
65	17.740
67	2.507
71	0.428
75	0.462
97	0.058
104	0.002
105	0.004
107	0.016
110	0.002
111	0.007
126	0.370
133	2.724
134	0.034
149	0.912
154	0.021
188	0.028
190	0.232
209	0.002
211	0.001
215	2.070
216	0.005
219	0.001
243	0.005
254	0.001
255	0.000
256	0.002
259	0.002
287	0.003
288	0.001
293	0.002

Example	IGF1R kinase IC_{50} (uM)
294	0.005
301	0.002
317	0.014
318	0.003

E. Insulin Receptor Tyrosine Kinase Assay

[00111] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 µl prepared from 15 µl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated InsR substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MnCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of Insulin Receptor with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 µl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 25µM; FL-peptide, 1.5 µM; Insulin Receptor, 14 nM; and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

F. JAK2

[00112] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 µl prepared from 15 µl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated peptide FL-JAK2 substrate and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35, 25mM β-glycerolphosphate and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of activated JAK2 with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 µl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000

(Caliper, Hopkinton, MA) by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 30 μM; FL-JAK2 peptide, 1.5 μM; His-CDK5/p25, 2.6 nM; and DMSO, 1.6%.

G. LCK Kinase Assay

[00113] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated LCK substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MnCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of LCK with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 3 μM; FL-peptide, 1.5 μM; Lck, 1 nM; and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

H. MapKapK2

[00114] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated MK2 substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of MapKapK2 with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture

was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays are ATP, 1 μM; FL-peptide, 1.5 μM; MapKapK2, 0.08 nM; Brij35, 0.015% and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

I. Met Kinase Assay

[00115] Kinase reactions consisted of 0.75ng of baculovirus expressed GST-Met, 3ug poly(Glu/Tyr) (Sigma), 0.12μCi 33P γ-ATP, 1 μM ATP in 30 μl kinase buffer (20mm TRIS-Cl, 5mM $MnCl_2$, 0.1mg/ml BSA, 0.5mM DTT). Reactions were incubated for 1h at 30°C and stopped by the addition of cold trichloroacetic acid (TCA) to a final concentration 8%. TCA precipitates were collected onto GF/C unifilter plates using a Filtermate universal harvester and the filters were quantitated using a TopCount 96-well liquid scintillation counter. Dose response curves were generated to determine the concentration required to inhibit 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at seven concentrations, each in triplicate.

J. p38alpha Assay

[00116] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated P38a substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of activated p38alpha with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by

comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 20 μM; FL-peptide, 1.5 μM; p38alpha, 6 nM; and DMSO, 1.6%.

K. p38beta Assay

[00117] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated P38b substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of activated p38beta with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 20 μM; FL-peptide, 1.5 μM; p38beta, 1 nM; and DMSO, 1.6%.

L. Protein Kinase A

[00118] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 μl prepared from 15 μl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated PKA substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of Protein kinase A with substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 μl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 20 μM; FL-peptide, 1.5 μM, Protein kinase A 1 nM, and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting

50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

M. Protein Kinase C-alpha

[00119] The assays were performed in U-bottom 384-well plates. The final assay volume was 30 µl prepared from 15 µl additions of enzyme and substrates (fluoresceinated PKCa substrate peptide and ATP) and test compounds in assay buffer (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 and 4 mM DTT). The reaction was initiated by the combination of Protein kinase C-alpha with lipids, substrates and test compounds. The reaction was incubated at room temperature for 60 min. and terminated by adding 30 µl of 35 mM EDTA to each sample. The reaction mixture was analyzed on the Caliper LabChip 3000 by electrophoretic separation of the fluorescent substrate and phosphorylated product. Inhibition data were calculated by comparison to no enzyme control reactions for 100% inhibition and vehicle-only reactions for 0% inhibition. The final concentration of reagents in the assays is ATP, 1 µM; FL-peptide, 1.5 µM; Protein kinase C-alpha, 1 nM; and DMSO, 1.6%. Dose response curves were generated to determine the concentration required inhibiting 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at eleven concentrations, each in duplicate. IC_{50} values were derived by non-linear regression analysis.

N. TrkA Kinase Assay

[00120] Kinase reactions consisted of 0.12ng of baculovirus expressed His-TrkA, 3ug poly(Glu/Tyr) (Sigma), 0.24µCi 33P γ-ATP, 30 µM ATP in 30 µl kinase buffer (20mm MOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% Beta-Mercaptoethanol). Reactions were incubated for 1h at 30^{0}C and stopped by the addition of cold trichloroacetic acid (TCA) to a final concentration 8%. TCA precipitates were collected onto GF/C unifilter plates using a Filtermate universal harvester and the filters were quantitated using a TopCount 96-well liquid scintillation counter. Dose response curves were generated to determine the concentration required to inhibit 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were

dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at seven concentrations, each in triplicate.

O. TrkB Kinase Assay

[00121] Kinase reactions consisted of 0.75ng of baculovirus expressed His-TrkB, 3ug poly(Glu/Tyr) (Sigma), 0.24μCi 33P γ-ATP, 30 μM ATP in 30 μl kinase buffer (20mm MOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% Beta-Mercaptoethanol). Reactions were incubated for 1h at 30^0C and stopped by the addition of cold trichloroacetic acid (TCA) to a final concentration 8%. TCA precipitates were collected onto GF/C unifilter plates using a Filtermate universal harvester and the filters were quantitated using a TopCount 96-well liquid scintillation counter. Dose response curves were generated to determine the concentration required to inhibit 50% of kinase activity (IC_{50}). Compounds were dissolved at 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO) and evaluated at seven concentrations, each in triplicate.

P. IGF-1R Sal tumor model

[00122] A salivary gland adenocarcinoma that developed spontaneously in a transgenic mouse (MCI-19) was excised and cut into fragments of about 20 mg. Tumor fragments were implanted s.c. into the ventral thoracic region of a group of six female, athymic BALB/c nu/nu mice (Harley Sprague-Dawley, Indianapolis, IN), using a 13-gauge trocar. Once established, the salivary gland–derived tumor line was designated IGF1R-Sal and was propagated as a tumor xenograft in nude mice. Tumors were passaged every 2 weeks, at which time the tumor reached f500 to 1,000 mm3 in size. For treatment studies, nude micebearing IGF1R-Sal tumors of about 100 mm3 in size were sorted into groups of five for treatment with vehicle (80% polyethylene glycol 400 in water) alone or the test article. Compounds were administered either on a bid schedule (oral doses 8 hours apart) or on a once a day schedule orally (qd) for 4 consecutive days. Tumors were measured at the start and end of treatment. Activity was measured as %tumor growth inhibition (%TGI). The %TGI was determined using the following formula $(C_t-T_t)/(C_t-C_o)$ where C_t is defined as the median tumor size of the control group at the end of treatment, C_o is defined as

the median tumor size of the control group at the start of treatment, and T_t is defined as the median tumor size of the treated group at the end of treatment.

[00123] Compounds described herein were tested in the above assay. The following results were obtained.

TABLE II

***In vivo* efficacy in IGF-1R Sal tumor model**

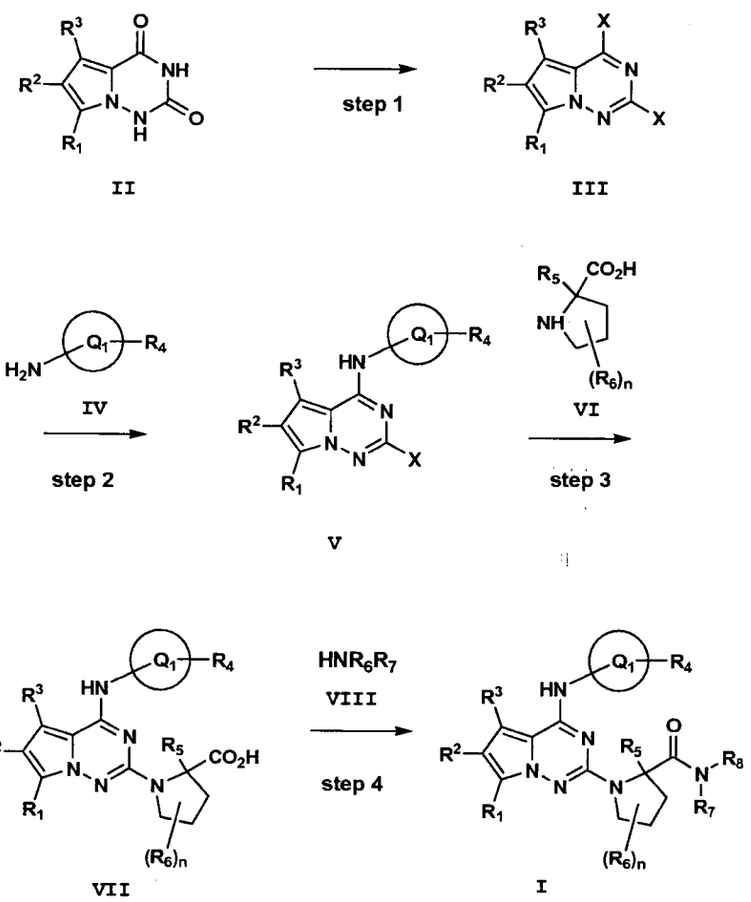
Example	IGF-1R Sal %TGI	Dose (mpk)	Schedule
3	80%	6.25	qd
68	76%	25	bid
85	76%	25	bid
104	112%	25	bid
107	107%	25	bid
110	114%	25	bid
111	80%	25	bid
135	25%	25	bid
194	52%	25	bid
198	124%	25	bid
206	111%	50	qd
211	55%	50	qd
213	116%	50	qd
216	0%	25	bid
217	0%	25	bid
219	117%	50	qd
227	115%	50	qd
236	113%	25	bid
243	21%	50	qd
245	112%	50	qd
254	114%	25	qd
255	112%	25	qd
256	119%	50	qd
259	118%	50	qd
287	119%	50	qd
288	103%	50	qd
293	46%	50	qd
318	100%	50	qd

METHODS OF PREPARATION

[00124] In general, the compounds of Formula (I) can be prepared in accordance with Scheme I and the general knowledge of one skilled in the art. Tautomers and solvates (e.g., hydrates) of the compounds of Formula (I) are also within the scope of

the invention. Methods of solvation are generally known in the art. Accordingly, the compounds of the instant invention can be in the free or hydrate form, and can be obtained by methods exemplified in the following Schemes.

Scheme I



Step 1

[00125] Compound **II** can be prepared by heating a mixture of the appropriately substituted 1-amino-1H-pyrrole-2-carboxamide with a reagent, such as, for example, ethyl chloroformate and an appropriate base, such as, for example, pyridine in a solvent, such as, for example, dioxane. The resulting pyrrolotriazine-2,4-dione **II** can then be heated with a halogenating agent, such as, for example, phosphorus

oxychloride (X=Cl) or phosphorus oxybromide (X=Br) in the presence of a base, such as for example, diisopropylethylamine to give compound **III.**

Step 2

[00126] Compound **V** is produced by treating compound **III** with an appropriately substituted amino compound **IV** in the presence of a base, such as, for example, diisopropylethylamine in a solvent, such as, for example, isopropyl alcohol. Alternatively, transition metal catalyzed methods for introduction of the amino compound **IV** could also be envisioned.

Step 3

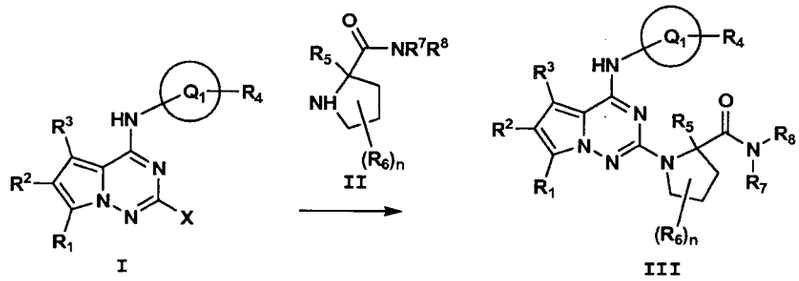
[00127] Compound **VII** is obtained by heating compound **V** with an appropriately functionalized proline **VI** and bases, such as, for example aqueous sodium hydroxide or potassium tertiary butoxide in organic solvents such as, for example, dioxane or N-methyl pyrrolidinone at elevated temperatures or in a microwave reactor. Alternatively, transition metal catalyzed methods for introduction of the amino compound **VI** could also be envisioned in combination with heat.

Step 4

[00128] Compound **I** is obtained by coupling acid **VII** with an amine **VIII** using reagents that form amide bonds such as, for example, (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate and a base, such as, for example, diisopropylethylamine in a solvent such as, for example, dimethylformamide. Another method involves treating compound **VII** with two or more equivalents of an acid chloride such as, for example, pivaloyl chloride in the presence of two or more equivalents of a base such as diisopropylethylamine in a solvent such as N-methylpyrrolidinone to generate a mixture of intermediates that will react with the alkali metal salt of an aryl or hetereoaryl amine to give compound **I**. The latter alkali metal salt can be generated by reaction of an aryl or heteroaryl amine and an alkyl metal such as, for example, methyl or isopropyl magnesium chloride. A third method consists of converting the acid to an alkyl ester and reacting said ester with alkali metal salt of an aryl or hetereoaryl amine to give compound **I**.

In those examples where R_6 is a hydroxyl group capable of forming a lactone with the acid carbonyl, such a lactone could be formed using any number of reagents known in the art to promote lactonization, such as 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride. This lactone could then be converted to a hydroxyl amide by reacting the lactone with alkali metal salt of an aryl or hetereoaryl amine to give compound **I**. Other amide bond forming reactions could be used and are well know in the art, see for example: "Principles of Peptide Synthesis," M. Bodanszky, 2nd Edition, Springer-Verlag, 1993 and S.-Y. Han and Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volume 60, page 2447.

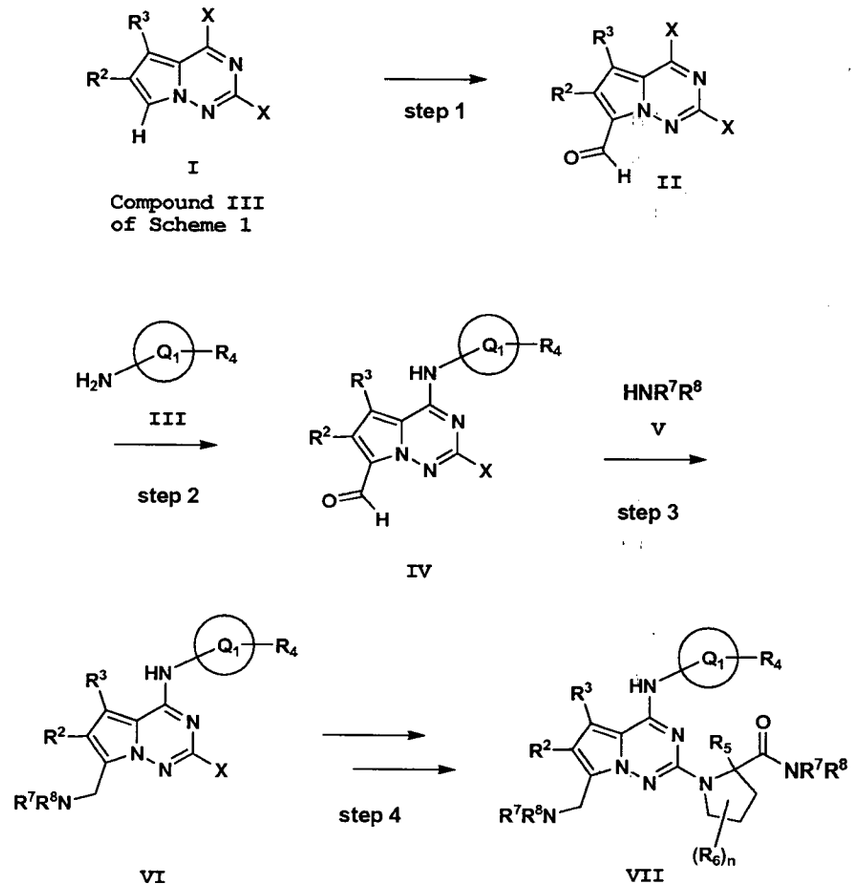
Scheme 2



Compound V of Scheme 1 Compound I of Scheme 1

[00129] Compound **I** (**V** of **Scheme 1**) is heated directly with the substituted pyrrolidine carboxamide **II** of Scheme **2** to give compound **III** (**I** of **Scheme 1**). Alternatively, transition metal catalyzed methods for introduction of the amino compound **II** could also be envisioned in combination with heat.

Scheme 3



Step 1

[00130] A compound **III** of **Scheme 1**, wherein R^1 is H, can be converted to the aldehyde **II** of **Scheme 3** by heating with a Vilsmeier reagent, such as that generated from dimethylformamide and phosphorous oxychloride, followed by hydrolysis.

Step 2

[00131] Compound **II** of **Scheme 3** is converted to compound **IV** by reaction with an appropriately substituted amino derivative **III** in the presence of a base, such as, for example, diisopropylethylamine in a solvent, such as, for example, isopropyl alcohol.

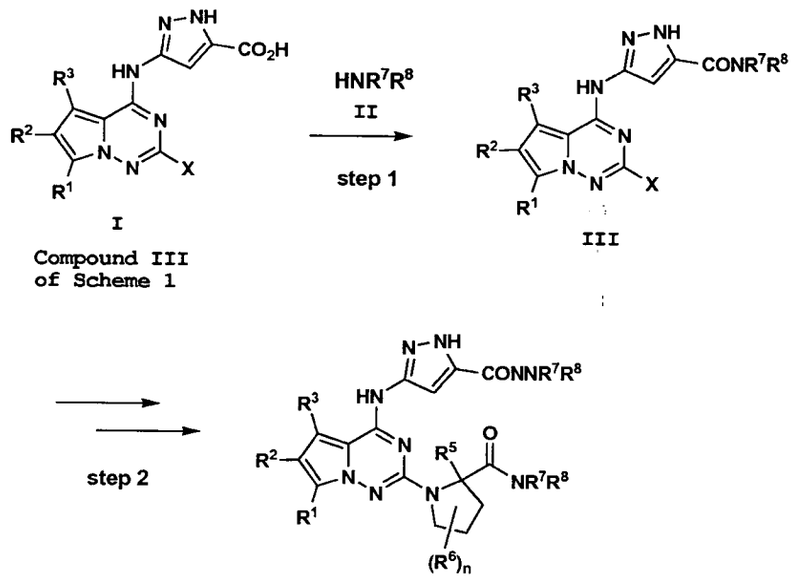
Step 3

[00132] Compound **IV** is reacted with an amino compound **V** in the presence of a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride and a catalyst such as acetic acid in a solvent such as 1,2-dichloroethane to give compound **VI** of **Scheme 3**.

Step 4

[00133] Compound **VI** is converted into compound **VII** using procedures analogous to those described in **Scheme 1** or **2**.

Scheme 4



I

Compound III of Scheme 1

III

IV

Step 1

[00134] A compound **III** of **Scheme 1** wherein Q^1R^4 is a 5-pyrazolecarboxylic acid is converted to the 5-pyrazolecarboxamide **III** of **Scheme 4** by treatment with amine **II** and reagents such as, for example, 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) and a base, such

as, for example, diisopropylethylamine in a solvent such as, for example, dimethylformamide or 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP). Other amide bond forming reagents could be used and are well know in the art, see for example: "Principles of Peptide Synthesis," M. Bodanszky, 2nd Edition, Springer-Verlag, 1993 and S.-Y. Han and Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volume 60, page 2447.

Step 2

[00135] Compound **III** of **Scheme 4** is converted to compound **IV** using procedures analogous to those described in **Scheme 1** or **2**.

EXAMPLES

[00136] The invention is further defined in the following Examples. It should be understood that these Examples are given by way of illustration only. From the above discussion and this Example, one skilled in the art can ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications to the invention to adapt the invention to various uses and conditions. As a result, the invention is not limited by the illustrative examples set forth hereinbelow, but rather defined by the claims appended hereto.

[00137] All temperatures are in degrees Celsius (°C) unless indicated otherwise herein.

[00138] All reactions were carried out with continuous magnetic stirring under an atmosphere of dry nitrogen or argon. All evaporations and concentrations were carried out on a rotary evaporator under reduced pressure. Commercial reagents were used as received without additional purification. Solvents were commercial anhydrous grades and were used without further drying or purification. Flash chromatography was performed using silica gel (EMerck Kieselgel 60, 0.040-0.060 mm) or using a Biotage Horizon™HPFC™ system.

[00139] The following abbreviations are employed herein: HCl: hydrochloric acid, TFA: trifluoroacetic acid, CH_3CN: acetonitrile, MeOH: methanol, $MgSO_4$: magnesium sulfate, $NaHCO_3$: sodium bicarbonate, DMA: dimethylamine, Cs_2CO_3: cesium carbonate, $POCl_3$: phosphorous oxychloride, EtOH: ethanol, CH_2Cl_2:

dichloromethane, NMP: 1-methyl-2-pyrrolidinone, DMF: N,N-dimethylformamide, Bn: benzyl, Me: methyl, Et: ethyl, min.: minute(s), h or hr(s): hour(s), L: liter, mL: milliliter, μL: microliter, g: gram(s), mg: milligram(s), mol.: moles, mmol: millimole(s), meq.: milliequivalent, RT or rt: room temperature, ret. t.: HPLC retention time (minutes), sat or sat'd: saturated, aq.: aqueous, TLC: thin layer chromatography, HPLC: high performance liquid chromatography, RP HPLC: reverse phase HPLC, Prep HPLC: preparative reverse phase HPLC, LC/MS: high performance liquid chromatography/mass spectrometry, MS: mass spectrometry, NMR: nuclear magnetic resonance, and mp: melting point.

[00140] Compounds with an epimerizable hydrogen at the C-2 position of the proline ring were obtained as a mixture of enantiomers that could be separated using chiral super critical fluid chromatography.

HPLC Conditions for Examples 1 to 103:

[00141] Unless otherwise indicated herein, Analytical Reverse Phase HPLC retention times (Ret Time) were obtained using a Phenomenex S10 column 3.0 x 50 mm with a 4 mL/min flow rate and 2 min. linear gradient elution starting with 100% solvent A (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA) and 0% solvent B, and ended with 100% solvent B (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA) and 0% solvent A). UV detection was conducted at 220 nm.

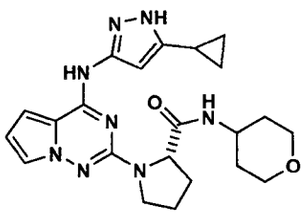
[00142] Preparative Reverse Phase (RP) HPLC was performed with a linear gradient elution using H_2O/MeOH mixtures buffered with 0.1% trifluoroacetic acid and detection at 220 nm or 254nm on one of the following columns: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (flow rate = 9 mL/min), or YMC S10 ODS 50 x 500 mm (flow rate = 50 mL/min), or YMC S10 ODS 30 x 500 mm (flow rate = 20 mL/min).

[00143] All final products were characterized by ^{1}H NMR, COSY NMR, RP HPLC, electrospray ionization (ESI MS) or atmospheric pressure ionization (API MS) mass spectrometry. ^{1}H NMR spectra were obtained on either a 500, 400 or 300 MHz Bruker instrument. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 or 125 MHz. Field strengths are expressed in units of δ (parts per million, ppm) relative to the solvent peaks, and peak multiplicities are designated as follows: s, singlet; d, doublet; dd,

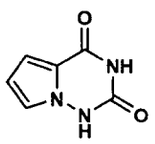
doublet of doublets; dm, doublet of multiplets; t, triplet; q, quartet; br s, broad singlet; m, multiplet.

EXAMPLE 1

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

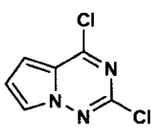


1A. Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2,4(1H,3H)-dione



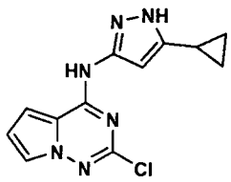
[00144] Ethyl chloroformate (4.9 ml, 51 mmole) was added dropwise to a stirred mixture of 1-amino-1H-pyrrole-2-carboxamide (5.85 gm, 46.7 mmole, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, 31, 781) and dry pyridine (4.2 mL, 51 mmole) in dry dioxane (48 mL) under N_2 at RT. This was heated at reflux for 1 hr and then the solvent was removed. The residue was heated at 155 °C for 17 hr and then allowed to cool to RT. This was triturated with methanol and the solid was collected by filtration and washed with cold methanol to give the product, 4.43 gm (63% yield): MS: 152 $(M+H)^+$; HPLC Ret Time: 0.36 min (YMC Xterra S7 3.0 x 50 mm column, 2 min gradient, 5 mL / min).

1B. 2,4-Dichloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine



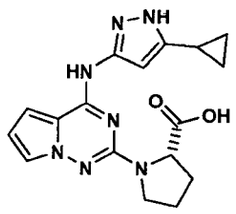
[00145] A mixture of **1A** (4.7 gm, 31.1 mmole), phosphorous oxychloride (8.81 mL, 3 equiv), and diisopropylethylamine (10.8 mL, 2 equiv) in toluene in a pressure vessel was heated at 125 °C for 24 hr. After cooling to RT, the reaction was poured into an ice-cooled saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ with stirring. After 10 min, the aqueous phase was separated and washed with DCM (3 x 200 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and the solvent removed. Silica gel column chromatography (elution with DCM) afforded the product as a solid, 4.25 gm (81% yield): MS: 187.9 $(M+H)^+$; HPLC Ret Time: 1.63 min (YMC Xterra S5, 4.6 x 50 mm column, 2 min gradient, 5 mL/min).

1C. 2-Chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00146] A mixture of **1B** (977 mg, 5.2 mmole), 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (640 mg, 1 equiv), and diisopropylethylamine (1.54 mL, 1.7 equiv) in isopropyl alcohol (5 mL) was stirred at RT overnight. The product was collected by filtration (1.18 gm, 83% yield): MS: 275 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.56 min.

1D. (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



[00147] A mixture of **1C** (1.38 gm, 5.0 mmole), diisopropylethylamine (0.87 mL, 5.0 mmole) and S-proline (2.88 gm, 25 mmole, dissolved in an aqueous solution of NaOH (5 mL, 5.0 N, 25 mmole)) in 1,4-dioxane (10 mL) was heated in a microwave reactor (Smith Synthesizer by Personal Chemistry) at 150 °C for 4 hr. After cooling

to room temperature, the organic phase was separated, diluted with ethyl acetate, and washed with water. The combined aqueous phases were washed with ethyl acetate and then acidified with 1.0 N aqueous HCl solution to give a precipitate. This was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum over phosphorus pentoxide to give 1.66 gm (94% yield) of the product: MS: 354 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.52 min.

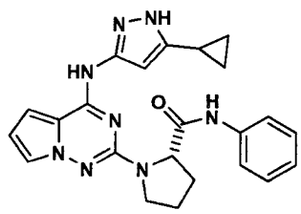
Comment [mw1]: Harold cl this yield

1E.

[00148] (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) (52 mg, 0.10 mmole) was added to a stirred solution of diisopropylethylamine (0.47 mL, 0.27 mmole), **1D** (35 mg, 0.10 mmole) and tetrahydro-2H-pyran-4-amine (21 mg, 0.20 mmole) in dry dimethylformamide (0.15 mL). The reaction was stirred overnight and the product was separated by preparative HPLC of the crude reaction mixture. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **1**, 23 mg (53% yield): MS: 437 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.43 min.

EXAMPLE 2

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-phenylpyrrolidine-2-carboxamide

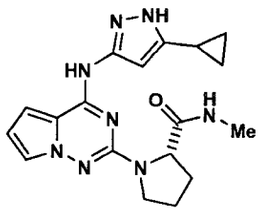


[00149] Diisopropylethylamine (0.118 mL, 0.675 mmole) was added to a stirred mixture of **1D** (100 mg, 0.25 mmole), aniline (47 mg, 0.50 mmole) and PyBOP (130 mg, 0.25 mmole) in dry dimethylformamide (0.30 mL). The reaction was stirred overnight and the product was separated by preparative HPLC of the crude reaction mixture. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a

cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **2**, 45 mg (42% yield): MS: 429 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.57 min.

EXAMPLE 3

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide

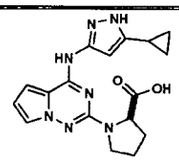
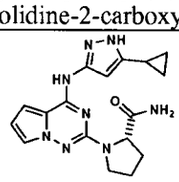
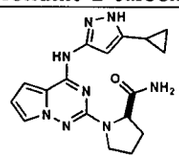
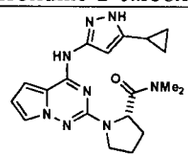
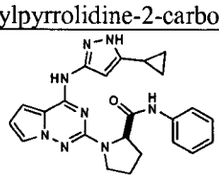


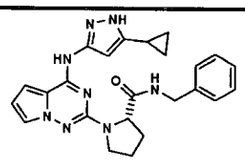
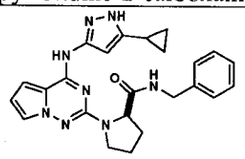
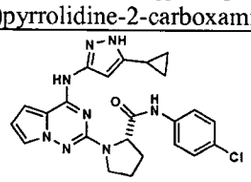
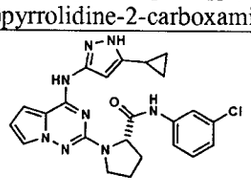
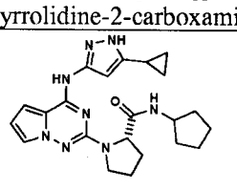
[00150] A mixture of **1C** (45 mg, 0.164 mmole) and (S)-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide (135 mg, 1.06 mmole) was heated in a sealed tube for 3 hr at 130 °C. After cooling this was dissolved in methanol and the product was separated by preparative HPLC. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **3** (34 mg, 57% yield): MS: 367 $(M+H)^+$; HPLC Ret Time: 1.35 min (Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm column, 2 min gradient, 4 mL/min).

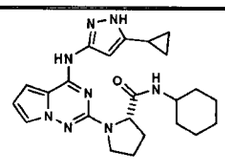
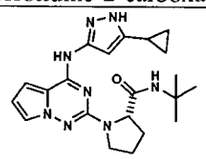
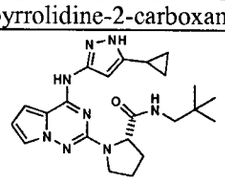
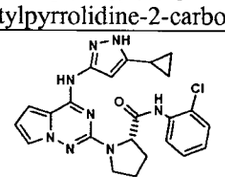
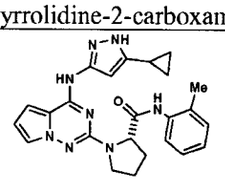
EXAMPLES 4 TO 37

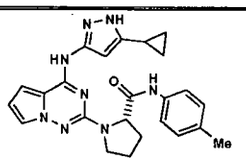
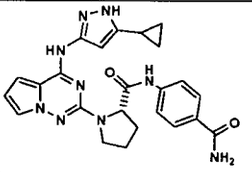
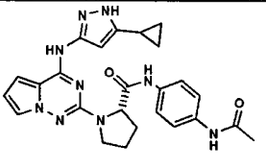
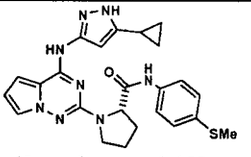
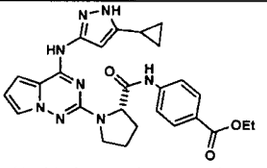
[00151] **Table 1** contains Examples **4** to **37** which were prepared using procedures described above in Examples **1** to **3**.

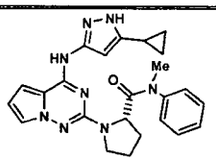
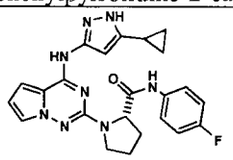
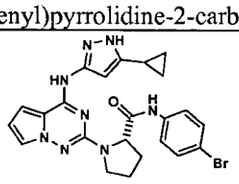
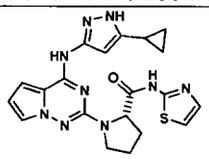
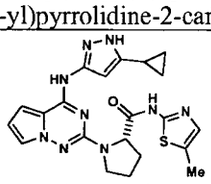
TABLE 1

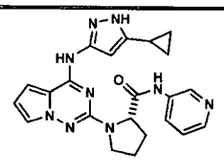
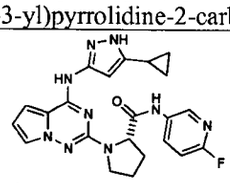
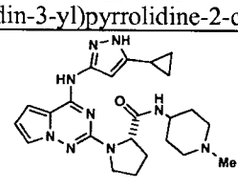
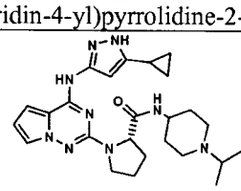
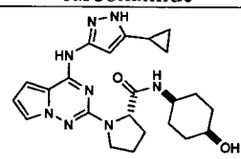
Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
4	 (R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	1.45	354
5	 ((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.34	353
6	 (R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.31	353
7	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N,N-dimethylpyrrolidine-2-carboxamide	1.39	381
8	 (R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-phenylpyrrolidine-2-carboxamide	1.60	429

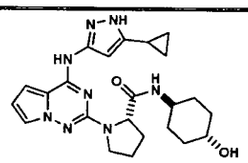
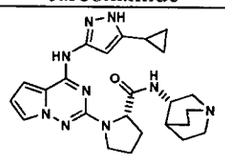
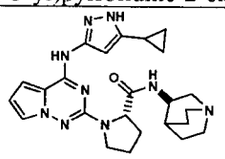
Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
9	 (S)-N-benzyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.53	443
10	 (R)-N-benzyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.53	443
11	 (S)-N-(4-chlorophenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.73	463
12	 (S)-N-(3-chlorophenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.76	463
13	 (S)-N-cyclopentyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.63	421

Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
14	 (S)-N-cyclohexyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.70	435
15	 (S)-N-tert-butyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.62	409
16	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-neopentylpyrrolidine-2-carboxamide	1.67	423
17	 (S)-N-(2-chlorophenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.81	463
18	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-o-tolylpyrrolidine-2-carboxamide	1.64	443

Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
19	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-p-tolylpyrrolidine-2-carboxamide	1.69	443
20	 (S)-N-(4-carbamoylphenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.43	472
21	 (S)-N-(4-acetamidophenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.47	486
22	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(4-(methylthio)phenyl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.74	475
23	 ((S)-ethyl 4-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)benzoate	1.75	501

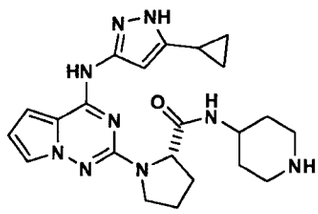
Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
24	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-methyl-N-phenylpyrrolidine-2-carboxamide	1.67	443
25	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(4-fluorophenyl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.62	447
26	 (S)-N-(4-bromophenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.98	508
27	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.53	436
29	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.59	450

Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
30	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.48	430
31	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.49	448
32	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.29	450
33	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.31	478
34	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((1,4-cis)-4-hydroxycyclohexyl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.38	451

Example	Compound	HPLC Ret Time (min.)	$(M+H)^+$
35	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((1,4-trans)-4-hydroxycyclohexyl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.42	451
36	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((S)-quinuclidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.46	462
37	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-quinuclidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.47	462

EXAMPLE 38

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



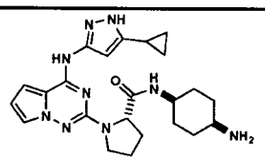
[00152] PyBOP (52 mg, 0.10 mmole) was added to a stirred solution of diisopropylethylamine (0.047 mL, 0.27 mmole), **1D** (35 mg, 0.10 mmole) and *tert*-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (40 mg, 0.20 mmole) in dry dimethylformamide (0.15 mL). The reaction was stirred overnight and the product

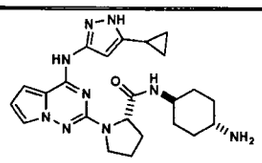
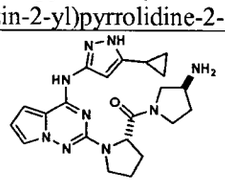
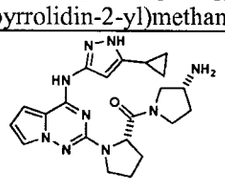
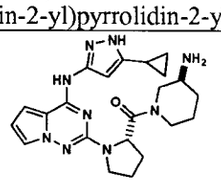
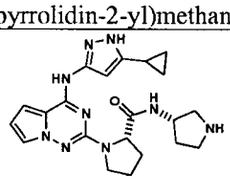
was separated by preparative HPLC of the crude reaction mixture. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left (S)-*tert*-butyl 4-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)piperidine-1-carboxylate: MS: 536 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.72 min. It was treated with a mixture of dichloromethane (1 mL) and trifluoroacetic acid (0.5 mL) for 1.5 hr at 0 °C. The solvents were removed and the product was isolated by preparative HPLC. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left the product, 9.7 mg (22% yield): MS: 436 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.27 min.

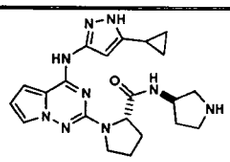
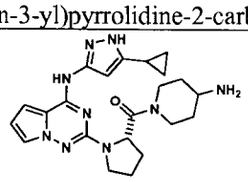
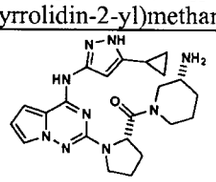
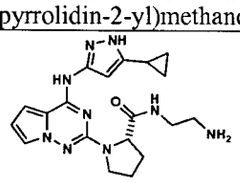
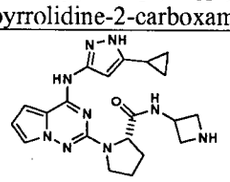
EXAMPLES 39 TO 60

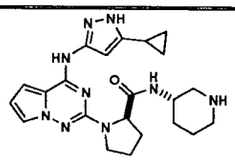
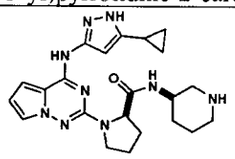
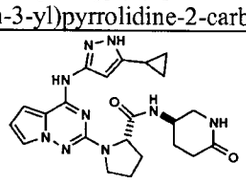
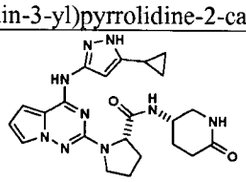
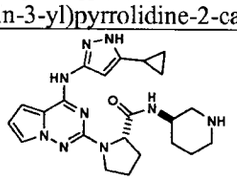
[00153] **Table 2** contains Examples **39** to **60** which were prepared using the procedure described in Example **38**.

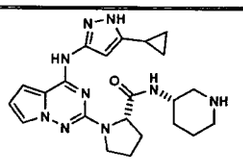
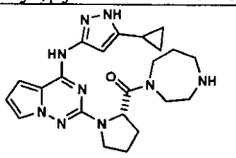
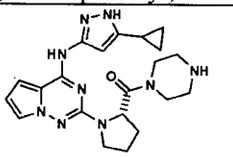
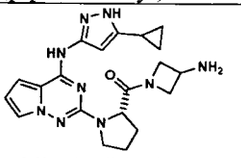
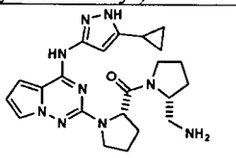
TABLE 2

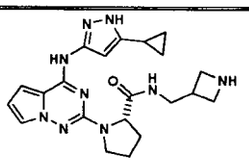
Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	(M+H)
39	 (S)-N-((1,4-cis)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.42	450

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	(M+H)
40	 (S)-N-((1,4-trans)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.32	450
41	 (S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.21	422
42	 (R)-3-aminopyrrolidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.18	422
43	 (S)-3-aminopiperidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.24	436
44	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((S)-pyrrolidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.26	422

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	(M+H)
45	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-pyrrolidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.26	422
46	 (S)-(4-aminopiperidin-1-yl)(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.15	436
47	 (R)-3-aminopiperidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.26	436
48	 (S)-N-(2-aminoethyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.24	396
49	 (S)-N-(azetidin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.24	408

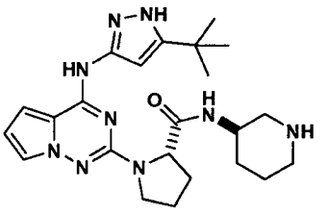
Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	(M+H)
50	 (R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.29	436
51	 (R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.45	436
52	 ((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-6-oxopiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.33	450
53	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((S)-6-oxopiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.36	450
54	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.29	436

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	(M+H)
55	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.33	436
56	 (S)-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)(1,4-diazepan-1-yl)methanone	1.35	436
57	 (S)-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)(piperazin-1-yl)methanone	1.33	422
58	 (S)-(3-aminoazetidin-1-yl)(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.30	408
59	 (R)-2-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	1.55	436

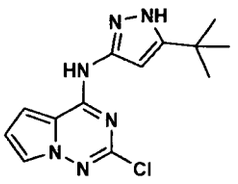
Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	(M+H)
60	 (S)-N-(azetidin-3-ylmethyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.27	422

EXAMPLE 61

(S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

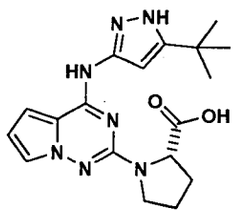


61A. N-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-chloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00154] The compound was prepared from 5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-amine and **1B** as described for **1C**: MS: 291 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.61 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 30 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

61B. (S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



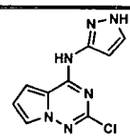
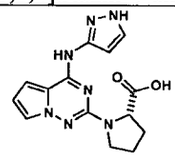
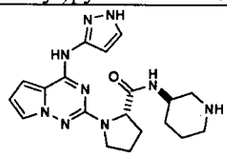
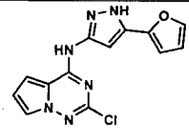
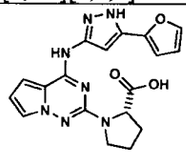
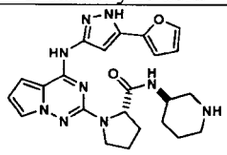
[00155] The compound was prepared from (S)-proline and **61A** as described for **1D**: MS: 370 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.34 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 30 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

[00156] PyBOP (371 mg, 0.10 mmole) was added to a stirred solution of **61B** (0.25 gm, 0.68 mmole), (R)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamate (0.27 gm, 1.35 mmole) and diisopropylethylamine (0.32 mL, 1.8 mmole) in dry dimethylformamide (1.5 mL) at 0 °C. After 30 min, the reaction was diluted with methanol, and the product was separated by preparative HPLC of the crude reaction mixture. The solvent was removed from the HPLC fractions that contained (R)-tert-butyl 3-((S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)piperidine-1-carboxylate and the residue was treated with a 5.0 N solution of HCl in methanol for 1 hr at room temperature. After preparative HPLC, the fractions containing the deprotected product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer and flushed with methanol. Elution with a 2 N solution of ammonia in methanol, followed by removal of the solvents left **61** (175 mg, 57% yield): MS: 452 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.35 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLES 62 TO 67

[00157] **Table 3** contains Examples **62** to **67** which were prepared using the procedure described in Example **61**.

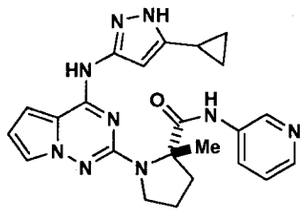
TABLE 3

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
62	 2-chloro-N-(1H-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine	2.47[a]	235
63	 (S)-1-(4-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	1.64[a]	314
64	 (S)-1-(4-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.30[a]	396
65	 2-chloro-N-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine	2.92[a]	301
66	 (2S)-1-(4-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	2.28[a]	380
67	 (S)-1-(4-(5-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.84[a]	462

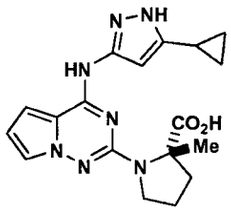
[a] Phenomenex-luna S10 4.6 x 30 mm column; 3 min gradient @ 4 mL/min

EXAMPLE 68

((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



68A. (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00158] A solution of 1(S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (94 mg, 0.732 mmol) and tetrabutylammmonium hydroxide (0.73 mL, 4 equiv, 1.0 M in MeOH) in a vial was placed under high vacuum to remove MeOH. **1C** (50 mg, 0.183 mmole) and potassium carbonate (25 mg, 1 equiv) were added and the vial was sealed and heated at 160 °C for 2.5 days. After cooling, the reaction was partitioned between dichloromethane and water. The organic phase was washed with water and the pH of the combined aqueous phases was adjusted to 3 with aq. 6.0 N HCl. This gave a precipitate that was collected by filtration, washed with water and dried. The acid **68A** was obtained as a solid, 34 mg (51% yield): MS: 368 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.50 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

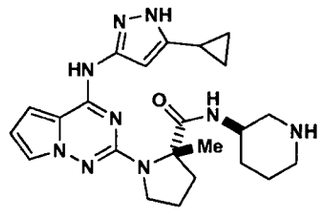
[00159] Diisopropylethylamine (1.2 mL, 6.8 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (500 mg, 1.36 mmol), 3-amino-pyridine (640 mg, 6.8 mmole), and HATU (776 mg, 2.04 mmole) in dry NMP (6 mL) at RT. The mixture was heated at 45°C for 18hrs. Another 776mg HATU and 1.2ml diisopropylethylamine was added.

The mixture was heated at 60°C for 48hrs. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product (82 mg, 14% yield): MS: 444 (M+H)+.

[00160] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.64 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.20 (dd, 1H, J = 1.2, 4.9 Hz), 7.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 4.9, 8.4 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (dt, 1H, J = 10.7, 7.0 Hz), 2.48 (dt, 1H, J = 11.5, 6.8 Hz), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.69 (m, 1H).

EXAMPLE 69

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

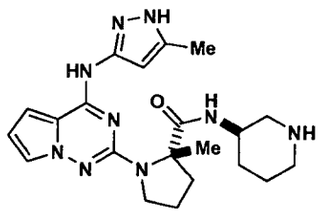


[00161] Diisopropylethylamine (0.040 mL, 0.26 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (70 mg, 0.19 mmol), (R)-tert-butyl 3-aminopiperidine-1-carboxylate (38 mg, 0.19 mmole), and HATU (79 mg, 0.21 mmole) in dry dimethylformamide (2 mL) at RT. After 20 hr, this was diluted with a 1:1 mixture of ethyl acetate and hexane, washed with water (3 times) and dried (Na_2SO_4). Removal of the solvents followed by radial chromatography (silica gel plate eluted with mixtures of hexane containing 50 and then 75% hexane) afforded (R)-tert-butyl 3-((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamido)piperidine-1-carboxylate as an oil (41 mg, 48% yield): MS: 550 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.72 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min). This was treated with a 1:1 mixture (4 mL) of trifluoroacetic acid and dichloromethane at room temperature for 0.5 hr. The

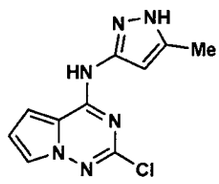
solvents were removed and the residue was dissolved in methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer and then flushed with methanol. The free base of the **69** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left **69** (18 mg, 54% yield): MS: 452 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.35 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 70

(S)-2-methyl-1-(4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

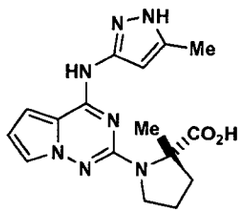


70A. 2-Chloro-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00162] This was prepared from **1B** and 5-methyl-1H-pyrazol-3-amine as described for **1C**: MS: 249 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.04 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

70B. (S)-2-methyl-1-(4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

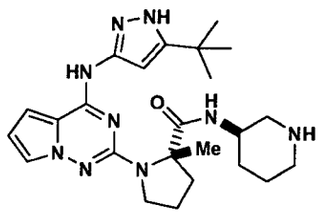


[00163] This was prepared from **70A** and 1(S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid according to the procedure described for **68A**: MS: 341 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.00 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 30 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

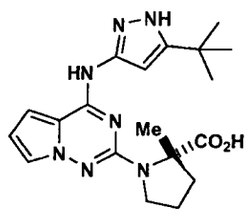
[00164] Compound **70** was prepared from **70B** and (R)-tert-butyl 3-aminopiperidine-1-carboxylate according to the procedure described for **69**: MS: 425 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.68 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 71

(S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



71A. (S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00165] Compound **71A** was prepared from **61A** and 1(S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid according to the procedure described for **68A**: ^{1}H NMR (500 MHz,

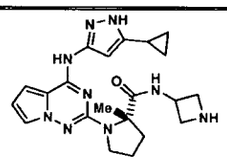
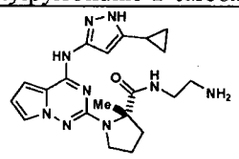
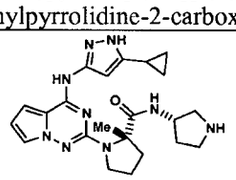
MeOH-D4) δ 1.38 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H).

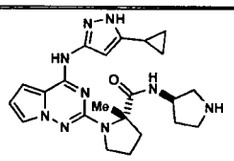
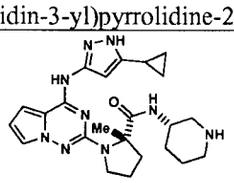
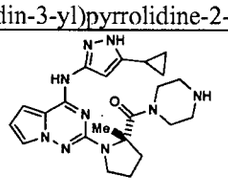
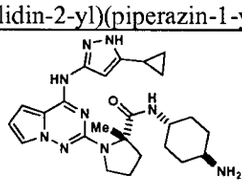
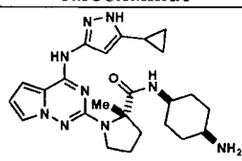
[00166] Compound **71** was prepared from **71A** and (R)-tert-butyl 3-aminopiperidine-1-carboxylate according to the procedure described for **69**: MS: 466 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.33 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

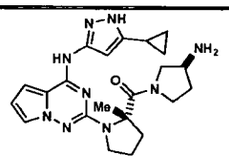
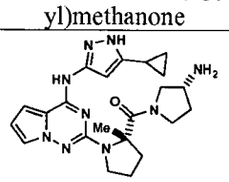
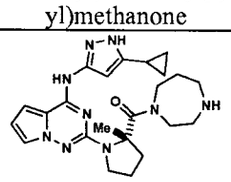
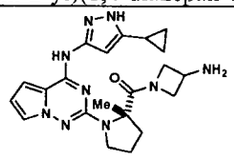
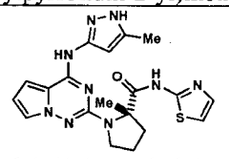
EXAMPLES 72 TO 87

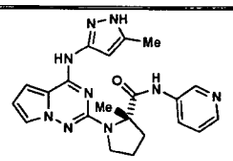
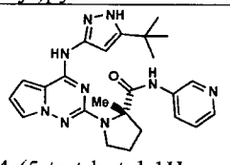
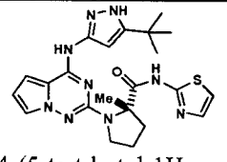
[00167] Examples **72** to **87** are outlined in **Table 4** and were prepared using procedures that are described above in Examples **68** to **71**.

TABLE 4

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
72	 (S)-N-(azetidin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.99[a]	422
73	 (S)-N-(2-aminoethyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	2.00[a]	410
74	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-((S)-pyrrolidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.04[a]	436

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
75	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-((R)-pyrrolidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.01[a]	436
76	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-((S)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.01[a]	450
77	 (S)-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)(piperazin-1-yl)methanone	2.31[a]	436
78	 (S)-N-((1,4-trans)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.71	464
79	 (S)-N-((1,4-cis)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.71	464

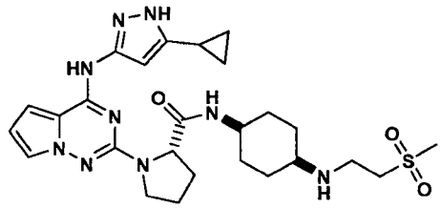
Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
80	 ((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methanone	2.31[a]	436
81	 ((R)-3-aminopyrrolidin-1-yl)((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methanone	2.29[a]	436
82	 (S)-(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)(1,4-diazepan-1-yl)methanone	2.05[a]	450
83	 (S)-(3-aminoazetidin-1-yl)(1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methanone	1.99[a]	422
84	 (S)-2-methyl-1-(4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.39[a]	424

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
85	 (S)-2-methyl-1-(4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.82[a]	418
86	 (S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.25[a]	460
87	 (S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.74[a]	466

[a] Phenomenex-luna S10 4.6 x 30 mm column; 3 min gradient @ 4 mL/min.

EXAMPLE 88

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((1s,4R)-4-(2-(methylsulfonyl)ethylamino)cyclohexyl)pyrrolidine-2-carboxamide

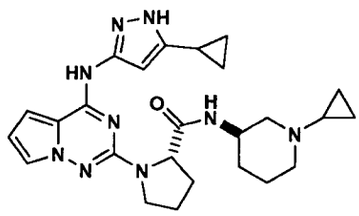


[00168] A mixture of (S)-N-((1,4-cis)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-

carboxamide **39** (9.6 mg, 0.021 mmole), methylvinylsulfone (6.0 mg, 0.057 mmole) in methanol (10 mL) was stirred at room temperature overnight. The product was isolated by preparative HPLC of the reaction mixture. The fractions containing the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **88** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **88** (4.5 mg, 38% yield): MS: 556 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.28 min.

EXAMPLE 89

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

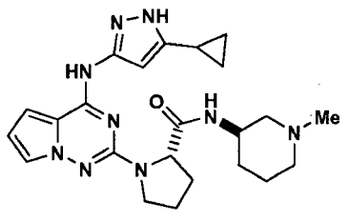


[00169] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (88 mg, 0.20 mmole), (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (0.140 mL, 0.80 mmole) sodium cyanoborohydride (0.50 mL, 1.0 N in tetrahydrofuran, 0.50 mmole) and acetic acid (0.36 mL, 10% in methanol, 0.60 mmole) in methanol (3.0 mL) was heated at 55 °C overnight. The product was isolated by preparative HPLC of the reaction mixture. The solvents were removed from the desired fractions and the residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **89** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **89** (60 mg, 62% yield): MS: 476 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.29 min.

EXAMPLE 90

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-

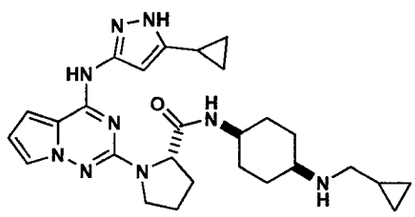
N-((R)-1-methylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00170] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (20 mg, 0.046 mmole), formaldehyde (0.016 mL, 37 weight % solution in water), acetic acid (0.070 mL, 10% solution in methanol, 0.14 mmole) and sodium cyanoborohydride (0.15 mL, 1.0 N in tetrahydrofuran, 0.12 mmole) in methanol (0.5 mL) was stirred at room temperature for 1 hr. The product was isolated by preparative HPLC of the reaction mixture and the solvents were removed from the desired fractions. The residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **90** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **90** (17 mg, 84 % yield): MS: 450 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.25 min.

EXAMPLE 91

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((1s,4R)-4-(cyclopropylmethylamino)cyclohexyl)pyrrolidine-2-carboxamide

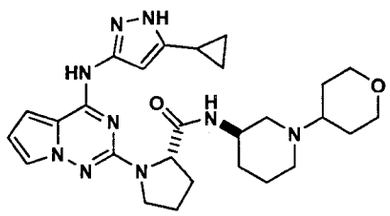


[00171] A mixture of (S)-N-((1,4-cis)-4-aminocyclohexyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide **39** (9.0 mg, 0.020 mmole), cyclopropanecarboxaldehyde (0.005 mL, 0.067 mmole), acetic acid (0.024 mL, 10% solution in methanol, 0.040 mmole) and sodium cyanoborohydride (0.040 mL, 1.0 N in tetrahydrofuran, 0.040 mmole) in methanol (0.3 mL) was stirred at room temperature overnight. The product was

isolated by preparative HPLC of the reaction mixture and the solvents were removed from the desired fractions. The residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **91** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **91** (6.2 mg, 49 % yield): MS: 504 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.33 min.

EXAMPLE 92

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

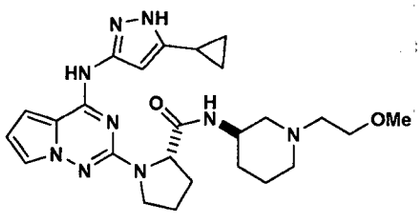


[00172] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (65.0 mg, 0.15 mmole), tetrahydro-4H-pyran-4-one (0.030 mL, 0.30 mmole), acetic acid (0.18 mL, 10% solution in methanol, 0.30 mmole) and sodium cyanoborohydride (0.38 mL, 1.0 N in tetrahydrofuran, 0.38 mmole) in methanol (1.5 mL) was stirred at room temperature for 2 days. The product was isolated by preparative HPLC of the reaction mixture and the solvents were removed from the desired fractions. The residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **92** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **92** (51 mg, 66 % yield): MS: 520 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.55 min.

EXAMPLE 93

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-

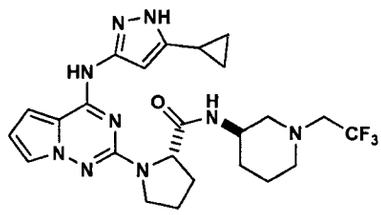
N-((R)-1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00173] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (44.0 mg, 0.10 mmole), 2-bromoethyl methyl ether (0.028 mL, 0.29 mmole) and diisopropylethylamine (0.052 mL, 0.30 mmole) in methanol (1.0 mL) was heated at 80 °C overnight. The product was isolated by preparative HPLC of the reaction mixture and the solvents were removed from the desired fractions. The residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **93** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **93** (28 mg, 57 % yield): MS: 494 (M+H)+; HPLC Ret Time 1.42 min.

EXAMPLE 94

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

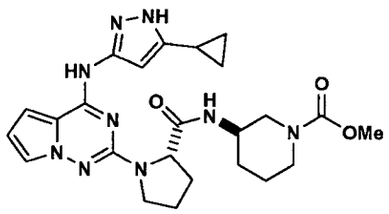


[00174] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (22.0 mg, 0.051 mmole), (2,2,2-trifluoroethyl)-phenyliodonium triflate (22 mg, 0.051 mmole, Tetrahedron Letters, 1994, volume 35, page 8015) and 2,4,6-collidine (0.018 mL, 0.15 mmole) in dry dichloromethane (0.5 mL) under a dry nitrogen atmosphere was left stirring at room temperature for 30 min. The solvent was removed. The residue was dissolved in methanol and the product was isolated by preparative HPLC. After

removal of the solvents from the desired fractions, the residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **94** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **94** (5 mg, 18 % yield): MS: 518 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.50 min.

EXAMPLE 95

(R)-methyl 3-((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)piperidine-1-carboxylate

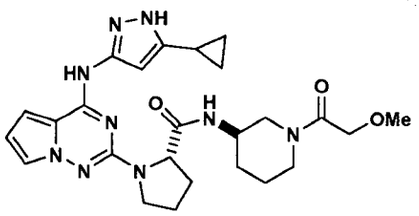


[00175] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (44.0 mg, 0.10 mmole), methylchloroformate (0.014 mL, 0.15 mmole) and diisopropylethylamine (0.035 mL, 0.20 mmole) in methanol (1.0 mL) was left stirring at room temperature overnight. The product was isolated by preparative HPLC. After removal of the solvents from the desired fractions, the residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and **95** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **95** (34 mg, 68 % yield): MS: 494 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.62 min.

EXAMPLE 96

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-

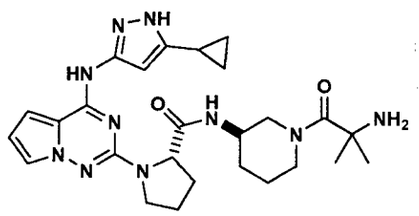
N-((R)-1-(2-methoxyacetyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00176] A mixture of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (31.0 mg, 0.07 mmole) and triethylamine (0.020 mL, 0.14 mmole) in methanol (1.0 mL) was cooled in an icebath and 2-methoxyacetyl chloride (0.070 mL, 10% solution in dry methylene chloride, 0.08 mmole) was added dropwise with stirring. After 1 hr, the product was isolated by preparative HPLC. After removal of the solvents from the desired fractions, the residue was dissolved in methanol and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was flushed with methanol and the free base of the **96** was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **96** (34 mg, 68 % yield): MS: 508 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.74 min.

EXAMPLE 97

(S)-N-((R)-1-(2-amino-2-methylpropanoyl)piperidin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



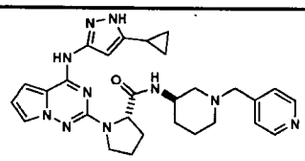
[00177] PyBOP (44 mg, 0.084 mmole) was added to a stirred solution of (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **54** (31.0 mg, 0.07 mmole) and diisopropylethylamine (0.033 mL, 0.19 mmole) and *2-(tert*-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoic acid (17 mg, 0.084 mmole) in dry dimethylformamide (0.30 mL).

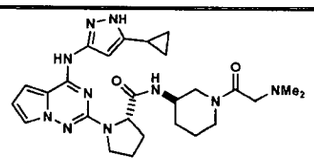
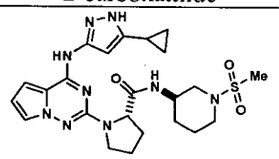
The reaction was left stirring for 3 hr and the product was separated by preparative HPLC of the crude reaction mixture. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer cartridge. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left *tert*-butyl 1-((R)-3-((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)piperidin-1-yl)-2-methyl-1-oxopropan-2-ylcarbamate which was treated with a mixture of dichloromethane (1 mL) and trifluoroacetic acid (0.5 mL) for 1.5 hr at 0 °C. The solvents were removed and the product was isolated by preparative HPLC. The HPLC fractions that contained the product were applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was washed with methanol and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left the product **97** (18 mg, 48% yield): MS: 493 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.46 min.

EXAMPLES 98 TO 100

[00178] **Table 5** contains Examples **98** to **100** which were prepared using procedures described above in Examples **88** to **97**.

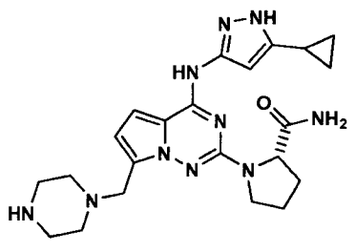
TABLE 5

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
98	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(pyridin-4-ylmethyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.24	527

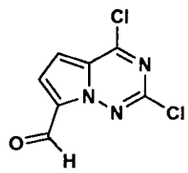
Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
99	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.42	521
100	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.68	514

EXAMPLE 101

((S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-7-(piperazin-1-ylmethyl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



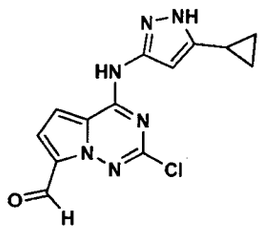
101A. 2,4-dichloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-7-carbaldehyde



[00179] Dry dimethylformamide (1.03 mL, 13.3 mmole) was added to an ice-cooled solution of phosphorous oxychloride (2.47 mL, 26.6 mmole) in a vial and the

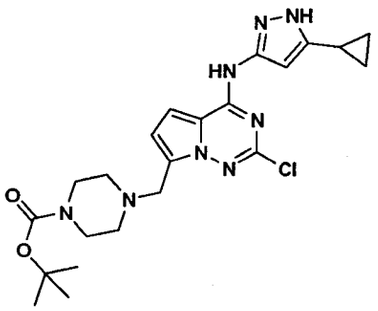
mixture was stirred until homogeneous. It was allowed to warm to room temperature and 2,4-dichloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine **1B** (500 mg, 2.66 mmole) was added and the vial was sealed and heated at 95 °C for 5 hr. After cooling to RT, the reaction was slowly poured into an ice-cooled, stirred mixture of saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (75 mL) and dichloromethane (25 mL). The aqueous phase was separated and extracted with additional dichloromethane. The combined organic phases were dried (Na_2SO_4) and the solvent removed. Radial silica gel chromatography (elution with mixtures of DCM : hexane = 1 : 1 followed by 3 : 1) afforded the product as a solid (371 mg, 65% yield): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.08 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 5 Hz), 10.49 (s, 1H).

101B. 2-Chloro-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-7-carbaldehyde



[00180] A mixture of **101A** (371 mg, 1.72 mmole), 5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-amine (139 mg, 1 equiv), and diisopropylethylamine (0.51 mL, 1.7 equiv) in isopropyl alcohol (1.7 mL) was stirred at RT overnight. The reaction was diluted with a mixture of dichloromethane : methanol = 9 : 1, washed with water and dried (Na_2SO_4). Removal of the solvents followed by radial silica gel chromatography (step gradient elution with mixtures of dichloromethane containing 0 to 7.5% methanol) afforded the product as a solid (279 mg, 54% yield): MS: 303 $(M+H)^+$; HPLC Ret Time: 2.61 min (Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

101C. tert-Butyl 4-((2-chloro-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



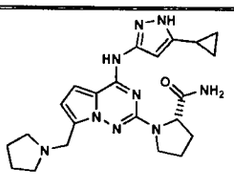
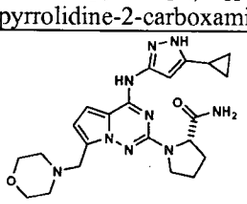
[00181] Sodium triacetoxyborohydride (88 mg, 0.42 mmole) was added to a stirred suspension of **101B** (97 mg, 0.32 mmole), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (60 mg, 0.32 mmole), and acetic acid (0.024 mL, 0.42 mmole) in dry dichloroethane. After 0.5 hr, the reaction was quenched with an aqueous solution of sodium hydroxide (3 mL, 1.0 M). The aqueous phase was extracted with methylene chloride and the combined organic phases were dried (Na_2SO_4) and the solvents removed. Radial silica gel chromatography (step gradient elution with mixtures of dichloromethane containing 0 to 7.5% methanol) afforded the product (105 mg, 70% yield): MS: 473 $(M+H)^+$; HPLC Ret Time: 2.27 min (Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

[00182] A mixture of tert-butyl 4-((2-chloro-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate **101C** (65 mg, 0.14 mmole) and (S)-pyrrolidine-2-carboxamide (400 mg, 3.5 mmole) was heated at 120 °C for 12 hr. Preparative HPLC of the crude reaction mixture afforded (S)-tert-butyl 4-((2-(2-carbamoylpyrrolidin-1-yl)-4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate which was treated with a mixture of dichloromethane : trifluoroacetic acid = 1 : 1 (2 mL) for 0.5 hr. The solvents were removed and the residue was dissolved in methanol and applied onto a Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer. This was eluted with methanol followed by a 2 N solution of ammonia in methanol to give, after removal of the solvents, the product **101** (24 mg, 39%): MS: 451 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.64 min (Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLES 102 TO 103

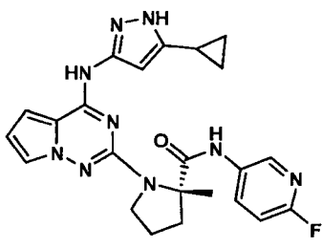
[00183] **Table 6** contains Examples **102** to **103** which were prepared using procedures described above in Example **101**.

TABLE 6

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
102	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-7-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.18	436
103	 (S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-7-(morpholinomethyl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.14	452

EXAMPLE 104

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide



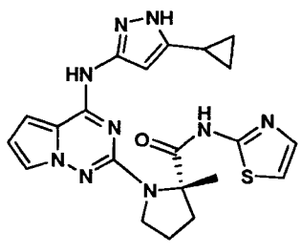
[00184] Diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.3 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (40 mg, 0.11 mmol), 5-amino-2-fluoropyridine (37 mg, 0.33 mmole), and HATU (50 mg, 0.132 mmole) in dry dimethylformamide (0.5 mL) at RT. The

mixture was heated at 45°C for 18hrs. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product(9 mg, 18% yield): MS: 462 (M+H)+.

[00185] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.90 (br, 1H), 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 4.3, 1.2 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 4.3, 2.4 Hz), 6.20 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.47 (dt, 1H, J = 12.5, 6.3 Hz), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).

EXAMPLE 105

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



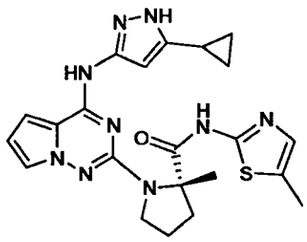
[00186] Diisopropylethylamine (0.095 mL, 0.55 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (40 mg, 0.11 mmol), 2-Aminothiazole (50 mg, 0.5 mmole), and HATU (63 mg, 0.165 mmole) in dry dimethylformamide (0.5 mL) at RT. The mixture was heated at 45°C for 40hrs. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product(26.2 mg, 53% yield): MS: 450 (M+H)+.

[00187] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.37 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (dt, 1H, J = 10.4, 7.2 Hz), 2.38 (dt,

1H, J = 12.5, 6.8 Hz), 2.14 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (tt, 1H, J = 5.2, 8.4 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.0-0.8 (m, 4H).

EXAMPLE 106

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



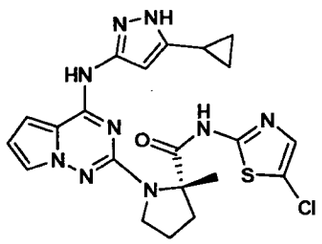
[00188] Diisopropylethylamine (0.6 mL, 3.4 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (250 mg, 0.68 mmol), 2-amino-5-methylthiazole (388 mg, 3.4 mmole), and HATU (387 mg, 1.02 mmole) in dry NMP (3 mL) at RT. The mixture was heated at 60°C for 18hrs. Another 387mg HATU and 0.6ml diisopropylethylamine was added. The mixture was heated at 60°C for 42hrs. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product(130.7 mg, 41% yield): MS: 464 (M+H)+.

[00189] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.42 (dd, 1H, J = 1.8, 2.5 Hz), 6.99 (q, 1H, J = 1.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, , J = 1.5, 4.3 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.13 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, J = 10.2, 7.3, 7.2 Hz), 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, 3H, J = 1Hz) 2.19-2.02 (m, 3H), 1.91 (tt, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.02-0.82 (m, 4H).

EXAMPLE 107

(S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-

ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide

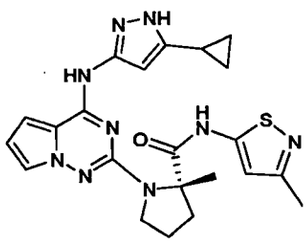


[00190] Diisopropylethylamine (1.2 mL, 6.8 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (500 mg, 1.36 mmol), 2-amino-5-chlorolthiazole (915 mg, 6.8 mmole), and HATU (774 mg, 2.04 mmole) in dry NMP (3 mL) at RT. The mixture was heated at 45°C for 18hrs. Another 774mg HATU and 1.2ml diisopropylethylamine was added. The mixture was heated at 60°C for 42hrs. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product(104 mg, 16% yield): MS: 484 (M+H)+.

[00191] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.38 (dt, 1H, J = 11.9, 7.3 Hz), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.92 (tt, 1H, J = 5.2, 8.5 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.05-0.81 (m, 4H).

EXAMPLE 108

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



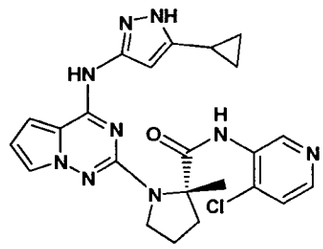
[00192] Diisopropylethylamine (0.095 mL, 0.55 mmole) was added to a stirred mixture of **68A** (40 mg, 0.11 mmol), 5-amino-3-methylisothiazole HCl (50 mg, 0.33

mmole), and HATU (63 mg, 0.165 mmole) in dry dimethylformamide (0.5 mL) at RT. The mixture was heated at 45°C for 40hrs. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product(2.8 mg, 5.5% yield): MS: 464 (M+H)+.

[00193] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.08 (br, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.02-0.90 (m, 3H), 0.85 (m, 1H).

EXAMPLE 109

(S)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide



109A.

[00194] Acid **68A** (8.0 g, 21.8 mmol) were dissolved in 100 ml NMP and the solution cooled to 0°C. Ethyl diisopropylamine (26.7 ml, 153 mmol, 7 equiv.) was added, followed by pivaloyl chloride (26.7 ml, 87.1 mmol, 4 equiv.). The ice bath was removed and the solution stirred at ambient temperature for 3 hours. The reaction vessel was immersed into an ice-water-bath and 200 ml sat. aq. $NaHCO_3$ solution were added. The ice bath was removed and the reaction stirred at ambient temperature for 1.5 hours, then transferred into a separating funnel loaded with water and ethyl acetate. The layers were separated, the organic layer washed with saturated aq. $NaHCO_3$ solution, then 0.5 M aq. citric acid solution, then $NaHCO_3$, then brine.

Drying over $MgSO_4$, filtering, concentrating *in vacuo* gave 11.86 g crude product as an oil, which was used without further purification. The major isomer can be isolated analytically pure by crystallization from diethyl ether.

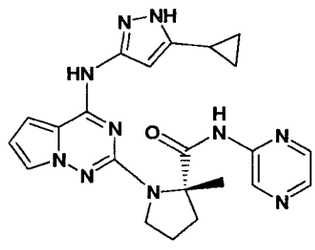
109B.

[00195] MeMgBr (3M in ether, 0.3ml, 0.9mmol) was added to a solution of 4-chloropyridin-3-amine (142mg, 1.1mmol) in THF (1ml) at RT. The mixture was stirred at RT for 5mins. A solution of pivaloate **109A** (47mg, 0.11mmol) in 0.5ml THF was added to above mixture. After 1hr stirring at RT, 1.5ml of 7M NH_3 in MeOH was added and stirred for 20mins. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preparative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product(23 mg, 44% yield): MS: 478 (M+H)+.

[00196] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.91 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.42 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 1.2, 4.2 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.17 (br, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.54 (ddd, 1H, J = 12.1, 6.4, 6.2 Hz), 2.21-2.07 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.87(m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.67 (m, 1H).

EXAMPLE 110

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

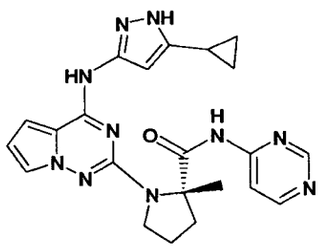


[00197] Aminopyrazine (317 mg, 3.3 mmol, 4.75 equiv.) was dissolved in 10 ml THF and the solution cooled to -78°C. A solution of MeMgBr in ether (1.0 ml, 3 M,

3.0 mmol, 4.3 equiv.) was added and the mixture stirred at -78°C for 5 minutes. A solution of pivaloate intermediate **109A** (crystallized major isomere, 305 mg, 0.70 mmol) in 10 ml THF was added and the mixture stirred at -78°C for 3.5 hours, then overnight at -20°C. Saturated aq. NH_4Cl solution (7 ml) and 7 ml aq. NH_4OH solution were added and the mixture stirred for 24 hours at 20°C. The mixture was poured into a separating funnel loaded with 150 ml water and 150 ml ethyl acetate and extracted. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel, gradient hexanes - (EtOAc +1%Et_3N) 3:1 to 0:1 (2.88 l, 24 fractions), followed by prep HPLC. Product containing fractions were filtered through an MCX cartridge and the product eluted with NH_3 in MeOH. Evaporation of volatiles and recrystallization from acetone/water gave 183.8 mg of crystals. (59% yield). MS: 445 (M+H)+.

[00198] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300MHz, δ) 9.37 (d, 1H, J = 1 Hz), 8.24 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J = 1.7, 2.5 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 4.5, 1.7 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 4.5, 2.5 Hz), 6.15 (br, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.48 (ddd, 1H, J = 12.2, 6.0, 5.7 Hz), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).

EXAMPLE 111



[00199] MeMgBr (3M in ether, 0.3ml, 0.9mmol) was added to a solution of pyrimidin-4-amine (105mg, 1.1mmol) in THF (1ml) at RT. The mixture was stirred at RT for 5mins. A solution of **109A** (47mg, 0.11mmol) in 0.5ml THF was added to above mixture. After 1hr stirring at RT, 1.5ml of 7M NH_3 in MeOH was added and stirred for 20mins. The crude mixture was diluted with methanol and the product was isolated by preperative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base product was

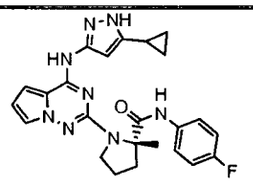
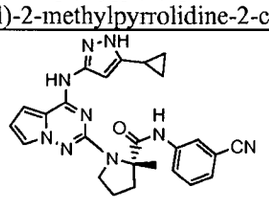
eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents left product (4.3 mg, 8.8% yield): MS: 445 (M+H)+.

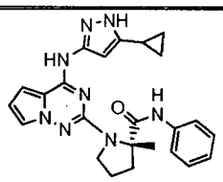
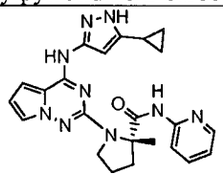
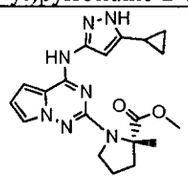
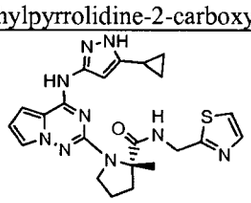
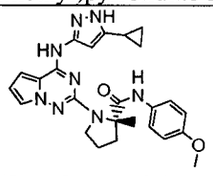
[00200] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.70 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 1.1, 5.9 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 1.6, 2.5 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 1.6, 4.6 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 2.5, 4.6 Hz), 6.13 (br, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.88 (tt, 1H, J = 5.5, 8.2 Hz), 1.72 (s, 3H), 1.03-0.75 (m, 4H).

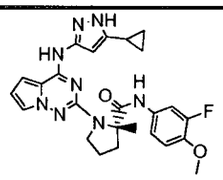
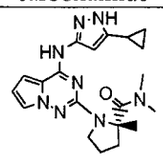
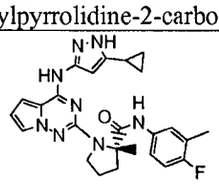
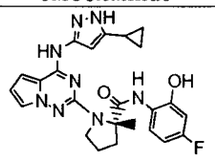
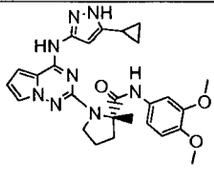
EXAMPLES 112 TO 163

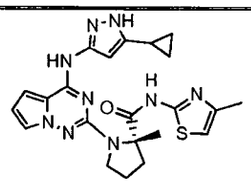
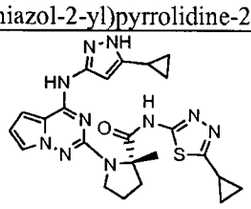
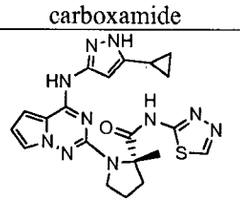
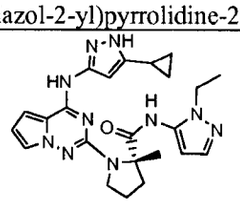
[00201] **Table 7** contains Examples **112** to **115; 117** to **128; 131** and **132** which were prepared using procedures described above in Example **104**. Example **116** was a byproduct present in the above examples. Examples **129, 130, 133** to **155** were prepared using the procedure described in Example **109.** Examples **156** to **162** also appear in the table.

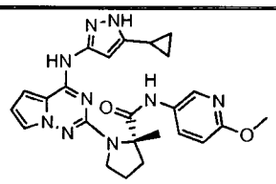
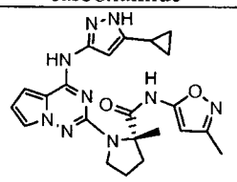
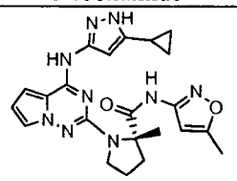
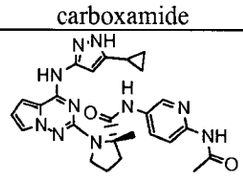
TABLE 7

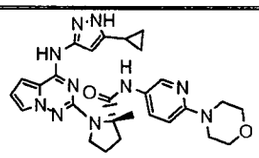
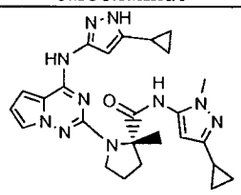
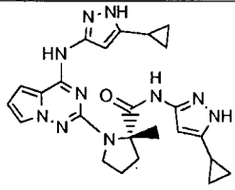
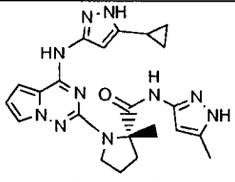
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
112	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.303(a) 6.453(d)	461
113	 (*S*)-*N*-(3-cyanophenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.293(a) 6.346(d)	468

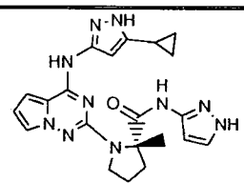
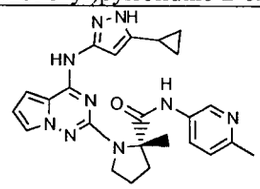
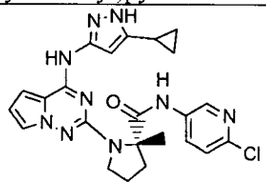
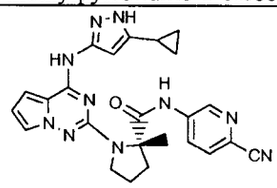
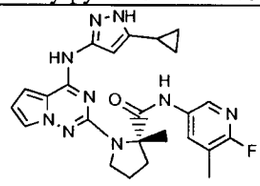
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
114	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-phenylpyrrolidine-2-carboxamide	1.277(a) 6.395(d)	443
115	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.203(a) 5.793(d)	444
116	 (*S*)-methyl-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylate	1.248(a) 6.38(d)	382
117	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.195(j) 6.73(h) 8.36(i)	464
118	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.29(a) 6.27(b)	473

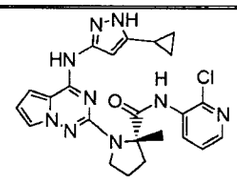
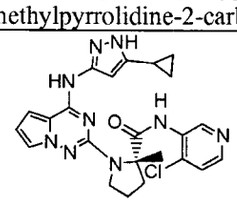
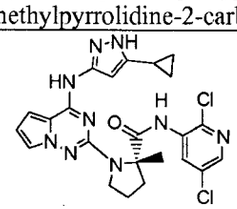
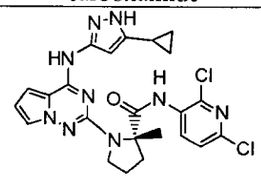
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
119	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.322(a) 6.42(b)	491
120	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*,*N*,2-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide	2.177(e)	395
121	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.407(a) 6.915(b)	475
122	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.302(a) 6.421(b)	477
123	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.58(c) 6.281(d)	503

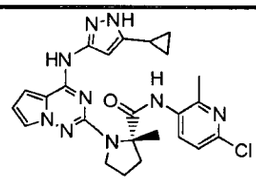
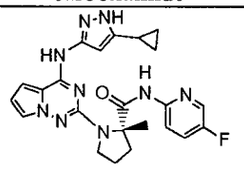
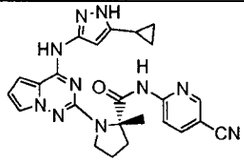
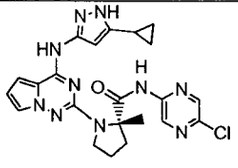
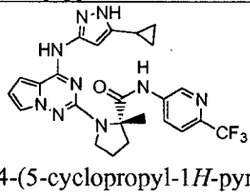
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
124	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(4-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.675(c) 6.576(d)	464
125	 (*S*)-*N*-(5-cyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.728(c) 6.836(d)	491
126	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.57(c) 6.14(d)	451
127	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(1-ethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.127(a) 5.905(d)	461

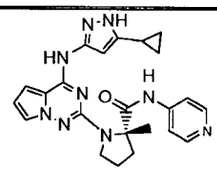
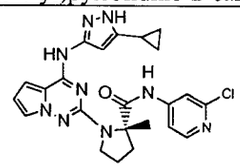
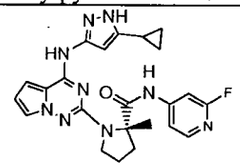
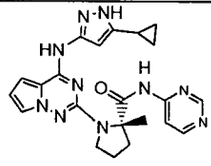
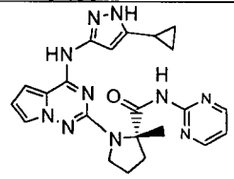
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
128	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.220(a) 6.063(d)	474
129	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(3-methylisoxazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.308(j) 7.99(h) 9.32(i)	448
130	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.34(j) 7.93(h) 9.40(i)	448
131	 (*S*)-*N*-(6-acetamidopyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.528(f)	501

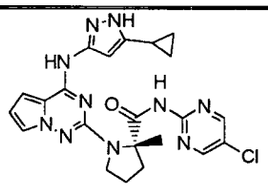
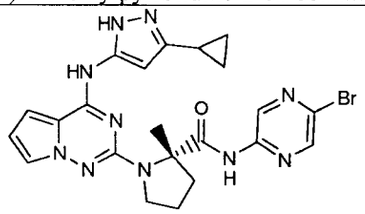
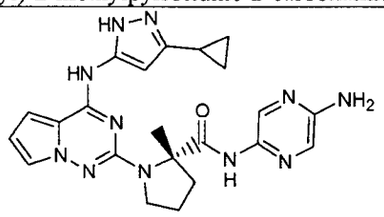
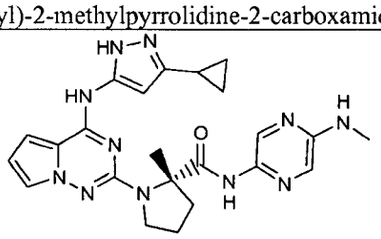
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
132	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(6-morpholinopyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.157(a) 5.443(b)	529
133	 (*S*)-*N*-(3-cyclopropyl-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.21(a) 6.146(b)	487
134	 (*S*)-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.165(a) 5.97(b)	473
135	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.088(a) 5.613(b)	447

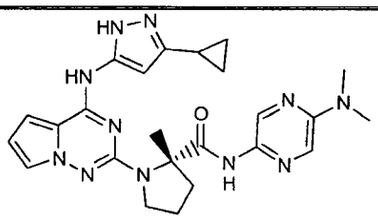
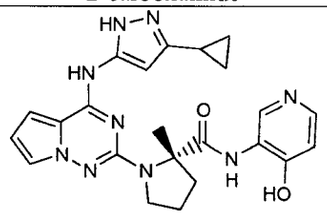
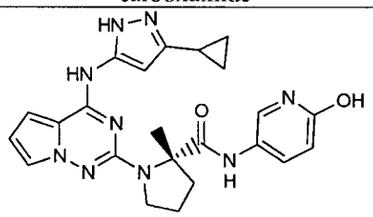
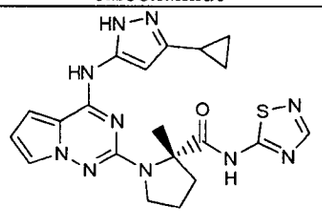
Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
136	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.053(a) 5.563(b)	433
137	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(6-methylpyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.167(a) 5.573(b)	458
138	 (*S*)-*N*-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.302(a) 6.35(b)	478
139	 (*S*)-*N*-(6-cyanopyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.295(a) 6.325(b)	469
140	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(6-fluoro-5-methylpyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.29(a) 6.375(b)	476

Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
141	 (*S*)-*N*-(2-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.338(a) 6.45(d)	478
142	 (*S*)-*N*-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.267(a) 6.036(d)	478
143	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(2,5-dichloropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.568(a) 7.631(d)	512
144	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(2,6-dichloropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.51(a) 7.106(d)	512

Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
145	 (*S*)-*N*-(6-chloro-2-methylpyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.308(a) 6.183(d)	492
146	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.343(a) 6.513(d)	462
147	 (*S*)-*N*-(5-cyanopyridin-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.368(a) 6.601(d)	469
148	 (*S*)-*N*-(5-chloropyrazin-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.395(a) 6.943(d)	479
149	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.425(a) 6.711(d)	512

Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
150	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(pyridin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.21(a) 5.79(b)	444
151	 (*S*)-*N*-(2-chloropyridin-4-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.35(a) 6.786(b)	478
152	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(2-fluoropyridin-4-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.31(a) 6.556(b)	462
153	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.178(a) 6.101(b)	445
154	 (*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.11(a) 5.53(b)	445

Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
155	 (*S*)-*N*-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.227(a) 6.12(b)	479
156	 (*S*)-*N*-(5-bromopyrazin-2-yl)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	3.39(k)	523
157	 (*S*)-*N*-(5-aminopyrazin-2-yl)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	2.77(k)	460
158	 (*S*)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(5-(methylamino)pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.80(k)	474

Example	Structure	HPLC r.t.	$(M+H)^+$
159	 (*S*)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(5-(dimethylamino)pyrazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	3.02(k)	488
160	 (*S*)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(4-hydroxypyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	1.71(l)	460
161	 (*S*)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-*N*-(6-hydroxypyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide	2.72(k)	460
162	 (*S*)-1-(4-(3-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-*N*-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	2.79(m)	451

HPLC Conditions for Examples 104 to 162:

a: Phenomenex C18 4.6 x 30 mm column, 2 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 5% CH_3CN – 95% H_2O – 10mm Ammonium Acetate; Solvent B: 95% CH_3CN – 5% H_2O – 10mm Ammonium Acetate.

b: Phenomenex C18 4.6 x 50 mm column, 10 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 10% CH_3OH – 90% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3OH – 10% H_2O – 0.1% TFA.

c: Phenomenex C18 4.6 x 30 mm column, 2 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 10% CH_3OH – 90% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3OH – 10% H_2O – 0.1% TFA.

d: Xterra MS C18 4.6 x 50 mm column, 10 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 10% CH_3OH – 90% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3OH – 10% H_2O – 0.1% TFA.

e: Phenomenex C18 4.6 x 30 mm column, 3 min gradient, 0-100% B, 4 mL/min. Solvent A: 10% CH_3OH – 90% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3OH – 10% H_2O – 0.1% TFA.

f: Phenomenex C18 4.6 x 30 mm column, 3 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 5% CH_3CN – 95% H_2O – 10mm Ammonium Acetate; Solvent B: 95% CH_3CN – 5% H_2O – 10mm Ammonium Acetate.

g: Phenomenex C18 3.0 x 50 mm column, 10 um, 2 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 10% CH_3OH – 90% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3OH – 10% H_2O – 0.1% TFA.

h: Waters Sunfire C18 4.6 x 150 mm column, 3.5 um, 10 min gradient, 10-90% B, 1 mL/min. Solvent A: 5% CH_3CN – 95% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3CN – 10% H_2O – 0.1% TFA.

i: Waters Sunfire C18 4.6 x 150 mm column, 3.5 um, 10 min gradient, 10-90% B, 1 mL/min. Solvent A: 5% CH_3CN – 95% H_2O – 10 mM Ammonium Acetate; Solvent B: 90% CH_3CN – 10% H_2O – 10 mM Ammonium Acetate.

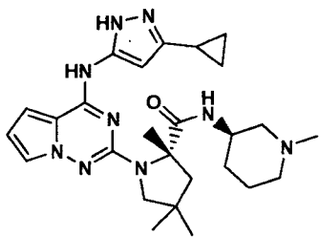
j: Phenomenex C18 4.6 x 50 mm column, 2 min gradient, 0-100% B, 5 mL/min. Solvent A: 5% CH_3CN – 95% H_2O – 10mm Ammonium Acetate; Solvent B: 95% CH_3CN – 5% H_2O – 10mm Ammonium Acetate.

k: column Phenomenex-Luna 4.6x50mm S10, 4 min gradient, 0-100% B, 4 mL/min, Solvent A: 10% methanol – 90% water – 0.1% TFA; Solvent B: 90% methanol – 10% water – 0.1% TFA.

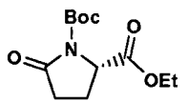
l: column Phenomenex-Luna 3.0x50mm S10, 2 min gradient, 0-100% B, 4 mL/min, Solvent A: 10% methanol – 90% water – 0.1% TFA; Solvent B: 90% methanol – 10% water – 0.1% TFA.

EXAMPLE 163

(*S*)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4,4-dimethyl-N-((*R*)-1-methylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



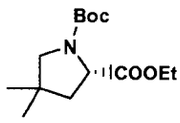
163A. (*S*)-1-*tert*-Butyl 2-ethyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate



[00202] To a solution of (*S*)-ethyl 5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (20 g, 0.127 mol) and di-*tert*-butyl-dicarbonate (30.5 g, 0.14 mol) in acetonitrile (150 mL) was added 4-(dimethylamino)pyridine (1.55 g, 0.013 mol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (30% EtOAc/hexane) to give **163A** (32.5 g, 100%) as an oil.

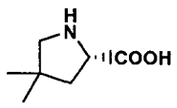
[00203] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.58 (1H, dd, J = 3.0, 9.5 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.56 – 2.66 (1H, m), 2.48 (1H, ddd, J = 3.8, 9.6, 13.1 Hz), 2.25 – 2.35 (1H, m), 1.97 – 2.04 (1H, m), 1.48 (9H, s), and 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

163B. (*S*)-1-*tert*-Butyl 2-ethyl 4,4-dimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate



[00204] (*S*)-1-*tert*-Butyl 2-ethyl 4,4-dimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate was prepared from (*S*)-1-*tert*-butyl 2-ethyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate according to the procedures described in *J. Org. Chem.*, *59*, **1994**, 4327-4331.

163C. (*S*)-4,4-Dimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid



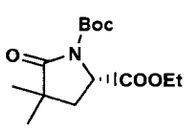
[00205] To a solution of (*S*)-1-*tert*-butyl 2-ethyl 4,4-dimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (1.0 g, 3.7 mmol) in MeOH/H_2O/THF (20/15/10 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (0.78 g, 18.5 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed and the resulting residue was acidified with phorsphoric acid to pH 3. The aqueous layer was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, and filtered. The filtrate was evaporated to furnish the crude product (0.82 g, 91%).

[00206] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 4.21 (m, 1H), 3.24 – 3.29 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), and 1.04 (s, 3H).

[00207] The crude material from above was dissolved in methylene chloride (30 mL), and trifluoroacetic acid (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. After concentrating to dryness, the residue was passed through a MCX cartridge, the cartridge was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents gave (**163C**) as a solid (450 mg, 93%).

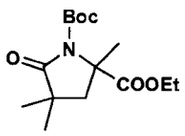
[00208] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 3.28 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.24 – 2.30 (m, 1H), 1.95 – 2.00 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), and 1.16 (s, 3H).

163D. (*S*)-1-*tert*-Butyl 2-ethyl 4,4-dimethyl-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate



[00209] (*S*)-1-*tert*-Butyl 2-ethyl 4,4-dimethyl-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**163D**) was prepared from (*S*)-1-*tert*-butyl 2-ethyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate according to the procedures described in *J. Org. Chem.*, *59*, **1994**, 4327-4331.

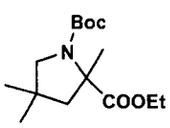
163E. 1-*tert*-Butyl 2-ethyl 2,4,4-trimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate



[00210] To a solution of (*S*)-1-*tert*-butyl 2-ethyl 4,4-dimethyl-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**163D**) (10 g, 0.035 mol) in dry THF (60 mL) stirred at -78°C under nitrogen was added a 1 M solution of lithium hexmethyldisilazide in THF (38.5 mL, 0.038 mol). The mixture was stirred at -78°C for 30 min, iodomethane (5.4 g, 0.038 mol) in THF (5 mL) was added, and the mixture was then stirred 1h, warmed up to room temperature and continued stirring for additional 3h. The reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (10 – 20% EtOAc/hexanxe) to furnish (**163E**) (8.2 g, 72%).

[00211] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)) δ 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.12 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.84 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.68 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (3H, s), and 1.22 (3H, s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 179.00, 173.41, 149.65, 83.51, 62.61, 61.61, 45.62, 40.96, 27.95 (3C), 27.51, 26.75, 25.06, and 14.06.

163F. 1-*tert*-Butyl 2-ethyl 2,4,4-trimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate

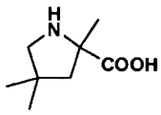


[00212] A 1.0 M solution of lithium triethylborohydride in THF (36 mL, 0.036 mol) was added to a solution of 1-*tert*-butyl 2-ethyl 2,4,4-trimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**163E**) (9 g, 0.031 mol) in THF (60 mL) at -78°C under nitrogen. After 2h, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ (20 mL) and warmed to 0°C. A solution of H_2O_2 (30%, 8 mL) was added and the mixture was

stirred at 0°C for 30 min. The organic solvent was removed *in vacuo* and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated to dryness. The crude product was used without further purification.

[00213] A solution of the crude product from above and triethylsilane (3.65 g, 0.032 mol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was cooled to -78°C, and boron trifluoride etherate (4.54 g 0.032 mol) was added dropwise under nitrogen. After 30 min, 3.65 g triethylsilane and 4.54 g boron trifluoride etherate were added, and the resulting mixture was stirred for 2h at -78°C. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution, extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), and dried over Na_2SO_4. Evaporation of the solvent and furification by flash chromatography (20% EtOAc/hexane) yielded 1-*tert*-butyl 2-ethyl 2,4,4-trimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**163F**) (5.65 g, 62%).

163G. 2,4,4-Trimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid



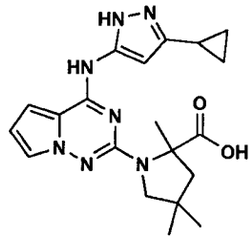
[00214] To a solution of 1-*tert*-butyl 2-ethyl 2,4,4-trimethylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (5 g, 0.018 mol) in MeOH (15 mL), was added NaOH (2.1 g, 0.053 mol) in water (10 mL). The reaction mixture was heated at 45°C overnight. After concentration, the residue was acidified to pH 3 with phorsphoric acid. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and filtered. The filtrate was evaporated to give a solid which was used for the next step without separation.

[00215] The crude acid from above was dissolved in methylene chloride (40 mL), Trifluoroacetic acid (5 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated, the residue was passed through a MCX cartridge and eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents gave (**163G**) (2.17 g, 79%) as a solid.

[00216] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz)) δ 3.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.37 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.75 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.55 (3H, s), 1.15

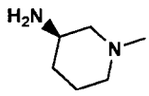
(3H, s), and 1.10 (3H, s). ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz)) δ 177.56, 71.68, 57.92, 51.50, 40.15, 27.41, 26.86, and 24.63.

163H. 1-(4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00217] 2,4,4-Trimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride salt **163G** (500 mg, 2.58 mmole) was dissolved in NMP (3 mL). **1C** (160 mg, 0.57 mmole) and potassium *tert*-butoxide (565 mg, 5.03 mmol) were added and the mixture was heated in a microwave at 200°C for 20 hr. After cooling to room temperature, the crude product was purified by prep. HPLC to give compound **163H** (146 mg, 65%). MS: 396 (M+H)+; HPLC Ret Time: 3.57 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 4 min gradient, 4 mL/min).

163I. (R)-1-methylpiperidin-3-amine



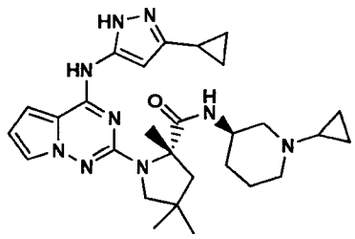
[00218] Sodium cyanoborohydride (4.51 g, 0.075 mol) was added in portion to a mixture of (*R*)-*tert*-butyl piperidin-3-ylcarbamate (10 g, 0.05 mol), 30% water solution of formaldehyde (7.5 mL), and methanol (75 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and water. After extraction, the organic layers were washed with water, brine, and dried over Na_2SO_4. Concentration *in vacuo*, gave the N-methyl compound as an oil which was used directly without further purification. To a solution of the crude material previously obtained in methanol (60 mL) was added 4N HCl dioxane (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6h. After concentration *in vacuo*, the residue was triturated with

ether. The resuting precipitate was filtered and washed with ice-cold methanol to give the title compound as a solid (4.01 g, 72%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 3.54 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.97 (1H, m), 1.67 – 1.87 (3H, m), 1.56 – 1.61 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.15 – 1.42 (1H, m).

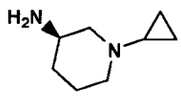
[00219] Diisopropylethylamine (509 mg, 3.95 mmole) was added to a mixture of (*S*)-1-(4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4,4-dimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid (**163H**) (300 mg, 0.79 mmol), (*R*)-1-methylpiperidin-3-amine (221 mg, 1.58 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole (130 mg, 0.95 mmol), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl-carbodiimide hydrochloride (455 mg, 2.37 mmol) in dry dimethylformamide (3 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The crude product was purified by preparative HPLC. The fractions that contained the product were applied onto a MCX cartridge and then flushed with methanol. The free base of the was eluted with a 2N solution of ammonia in methanol and removal of the solvents gave (**163**) (150 mg, 40% yield): MS: 478 $(M+H)^+$ HPLC Ret Time: 2.62 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 164

(*S*)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((*R*)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)-4,4-dimethylpyrrolidine-2-carboxamide



164A.

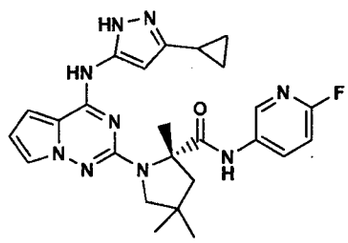


[00220] (R)-1-cyclopropylpiperidin-3-amine was prepared using a method similar to that described for example **163I**.

[00221] (*S*)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((*R*)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)-4,4-dimethylpyrrolidine-2-carboxamide was prepared using the same procedures as described for compound (**163**). MS: 478 $(M+H)^+$ HPLC Ret Time: 2.62 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 165

(*S*)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide



[00222] (*S*)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide was prepared using the same method as described for **104**. The racemic mixture was separated by SFC chiralcel OD-H column, 4.6x250mm, 5 um over 10 min. The fractions with t = 6.77 min were collected.

[00223] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.17 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.41 (1H, m), 6.91 – 6.94 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.49 – 6.51 (1H, m), 6.03 (1H, s), 3.48 – 3.55 (2H, m), 2.48 (1H, d, J = 13.3 Hz), 1.99 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.71 (3h, s), 1.64 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.16 (3H, s), 0.78 – 0.82 (2H, m), 0.78 (1H, m) and 0.57 (1H, m).

[00224] HPLC Ret Time = 20.22 min. (waters Xterra column 4.6x150mm, 3.5 um over 30 min.). MS: 490 $(M+H)^+$ HPLC Ret Time: 3.29 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

Analytical HPLC Conditions for Examples 166 to 225, 240 to 240A, 244 to 246 and 251 to 317

LC/MS Analysis:

[00225] All LC/MS data (unless otherwise noted) was obtained on a Shimadzu HPLC in conjunction with a Micro-Mass positive ion mass spectrometer using a Phenomenex-Luna 4.6 x 50 mm 10 micron column, at a flow rate of 4 mL/min and a linear gradient from 100% A (10% Methanol – 90% Water – 0.1% TFA) to 100% B (90% Methanol – 10% Water – 0.1% TFA) over 3 min. UV detection was conducted at either 220 or 254 nM. The ret. t. obtained from this LC/MS data is reported as LC/MS ret. t = x min.

Preparative Reverse Phase (RP) HPLC:

[00226] This was performed using a Waters Atlantis 30 x 100 mm 5 micron column or a Phenomenex-Luna 30 x 100 mm 10 micron column with linear gradient elution using the stated ratio of solvent A (10% Methanol – 90% Water – 0.1% TFA) and solvent B (90% Methanol – 10% Water – 0.1% TFA) over the stated time period (typically from 10-13 min) using a flow rate of either 35 or 36 mL/min. A typical example would have the linear gradient from 15% B (85% A) to 90% B (10% A) over 12 min. UV detection was conducted at 254 nM.

[00227] Several of the final products are isolated as their free bases by passing the appropriate fractions from the preparative HPLC purification (using the method described above) through a 1 gram (20 cc) or 6 gram (35 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge. Elution with HPLC methanol serves to concentrate the product on the cartridge and to remove the TFA. Subsequent elution with 2.0M NH_3 in methanol (Aldrich), followed by evaporation, gives the free base of the final products.

Preparative and Analytical Normal Phase Silca Gel Chromatography:

[00228] Preparative silica gel chromatography was performed on a Biotage Horizon™ HPFC™ system (unless indicated otherwise) using Biotage commercially available pre-packed cartridges (FLASH 25+™, FLASH 40+™, FLASH 65i™ cartridges) using the conditions (flow rate, sample loading, column volume size, fraction size collected, etc) recommended in the Biotage manual for the appropriate cartridge. The elution solvent and gradient conditions varied and are described in the applicable examples cited below. Fractions were analyzed for purity by silica gel Thin Layer Chromatography (TLC) using Merck KGaA silica gel 60 F_{254} precoated

plates for thin layer chromatography (2.5 x 7.5 cm, 250 μm thickness) purchased from VWR Scientific. Compounds were visualized on these TLC plates by either UV or appropriate staining (ie I_2) techniques.

[00229] In the examples below, the Analytical Reverse Phase HPLC ret. t. were obtained on a Shimadzu HPLC system with one or more of the following methods (unless otherwise noted):

[00230] **Method A:** Waters X-Terra HPLC column, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron, 1 mL/min flow rate, linear gradient from 95% A (95:5 Water: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Water, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) to 100% B over 15 min. UV detection was conducted at 254 nM.

[00231] **Method B:** Phenomenex Gemini HPLC column, 4.6 x 150 mm, 5 micron, 1 mL/min flow rate, linear gradient from 95% A (95:5 Water: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Water, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) to 100% B over 15 min. UV detection was conducted at 254 nM.

[00232] **Method C:** Waters X-Bridge HPLC column, 4.6 x 150 mm, 5 micron, 1 mL/min flow rate, linear gradient from 95% A (95:5 Water: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Water, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) to 100% B over 20 min. UV detection was conducted at 254 nM.

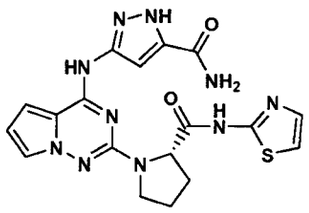
[00233] **Method D:** Phenomenex Luna HPLC column, 4.6 x 150 mm, 5 micron, 1.5 mL/min flow rate, linear gradient from 100% A (90:10 HPLC Water:Methanol, 0.1% TFA) / 0% B (90:10 HPLC Methanol:Water, 0.1% TFA) to 100% B over 15 min. UV detection was conducted at 254 nM.

[00234] **Method E:** Waters X-Terra HPLC column, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron, 1 mL/min flow rate, linear gradient from 95% A (95:5 Water: CH_3CN, 10 mM $NH_4HCO_3^-$, pH 7.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Water, 10 mM $NH_4HCO_3^-$, pH 7.8) to 100% B over 20 min. UV detection was conducted at 254 nM. The ret. t. obtained from the analytical HPLC data (methods A-E) is reported in minutes.

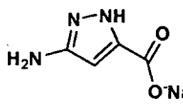
[00235] **Method F:** Waters Atlantis C18 HPLC column, 4.6 x 150 mm, 3 micron, 1 mL/min flow rate, linear gradient from 95% A (95:5 Water: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Water, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) to 100% B over 30 min. UV detection was conducted at 254 nM.

EXAMPLE 166

(S)-3-(2-(2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide

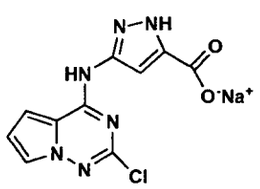


166A. 3-Amino-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, sodium salt



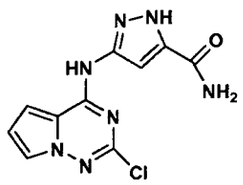
[00236] To a stirred solution of 3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (6 g, 38.2 mmol) in methanol (300 mL) under nitrogen was added 750 mg Pearlman's catalyst and 750 mg DeGussa catalyst. The reaction was flushed with nitrogen, then purged with hydrogen and allowed to stir for 16h under 1 atm of hydrogen. The reaction was monitored by LC/MS and when complete, was flushed well with nitrogen and 38.2 mL 1.0 M NaOH was added. The catalyst was filtered off through a bed of Celite and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound in quantitative yield: MS: 255 $(2M+H)^+$; LC/MS ret. t = 0.18 min (Phenomenex-Luna 4.6 x 50 mm 10 micron column, flow rate of 5 mL/min and a linear gradient from 100% A (10% Methanol – 90% Water – 0.1% TFA) to 40% B (90% Methanol – 10% Water – 0.1% TFA) over 3 min).

166B. 3-(2-chloropyrrolo[1,2f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, sodium salt



[00237] To a stirred solution of compound from **1B** (2.4 g, 12.7 mmol) in isopropyl alcohol (120 mL) was added a solution **of 166A** (2.04g, 13.7 mmol) dissolved in HPLC water (60 mL), followed by N,N-diisopropylethylamine (4.4 mL, 25.4 mmol). The resulting solution was allowed to stir at room temperature for 18h. The reaction was cooled at -20 C for 30 min., the solid was collected by filtration and then dried *in vacuo* for 18h to give the title compound (2.0 g, 53%) as a solid: MS: 279,281 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.11 min; ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 12.62 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H); 7.39 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H).

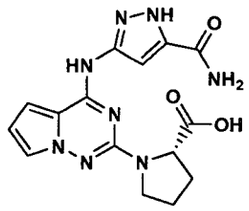
166C. 3-(2-chloropyrrolo[1,2f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



[00238] To a stirred solution of the material from **166B** (9.5g, 31.56 mmol) in anhydrous DMF (70 mL) was added ammonium chloride (17g, 315.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (4.3g, 31.56 mmol) and the resulting suspension was flushed with nitrogen and allowed to stir for 15 min at RT. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (12.1g, 63.12 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (110 mL, 631 mmol) were added and the reaction was flushed with nitrogen and allowed to stir at RT overnight. LC/MS showed a mixture of starting material as well as desired product. Additional 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3g, 15.65 mmol), ammonium chloride (4.25g, 79.4 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (28 mL, 158 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 16h. LC/MS showed the reaction to be complete. The insoluble material was filtered off and washed with 150 mL DMF and the solvent removed *in vacuo* to afford an oil. HPLC grade water (475 mL) was added and a precipitate formed which was collected by filtration, washed with a small amount of water, and dried *in vacuo* to give the title compound (7.75g, 88%) as a solid. MS: 278,280 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.88 min; ^{1}H NMR

(d6-DMSO): δ 13.32 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.13 (m, 2H), 6.72 (s, 1H).

166D. (S)-1-(4-(5-carbamoyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



[00239] To a stirred solution of the material from **166C** (550 mg, 1.98 mmol) in anhydrous NMP (15 mL) is added a solution of (S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (7.4g, 64 mmol) that had been previously treated with 5 M NaOH (9 mL , 45 mmol) to form its sodium salt. N,N-diisopropylethylamine (345 μL, 1.98 mmol) was then added and the reaction is flushed with nitrogen and heated to 100 °C for 24h in a pressure bottle. The product is purified by preparative HPLC (using 5 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product concentrated on a Speed Vac to give 485 mg (69%) of the title compound as a solid: MS: 357 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.98 min.

[00240] To a stirred solution of material from **166D** (28 mg, 0.078 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (1.1 mL) is added 2-aminothiazole (23.5 mg, 0.234 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (4 mg, 0.03 mmol). The solution is flushed with nitrogen and benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (89 mg, 0.172 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (824 μL, 0.473 mmol) are added and the resulting solution is allowed to stir at RT for 6 h, then heated 50 C for 1h. The product is purified by preparative HPLC (using 0 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound **166**, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge using the general method described above to give 9.6 mg of a solid, as a mixture of enantiomers: MS: 439 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.07 min; HPLC (Method D) ret. t. = 13.2 min.

EXAMPLES 167 TO 178

[00241] **Table 8** contains Examples **167** to **178** which were prepared using the procedures described in Example **166E**. Note that 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride is used interchangeably with benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate; 1-hydroxybenzotriazole hydrate is used interchangeably with 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; DMF is used interchangeably with NMP; and N-methylmorpholine is used interchangeably with N,N-diisopropylethylamine.

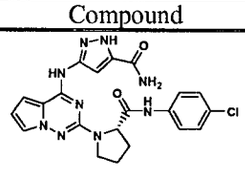
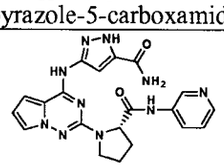
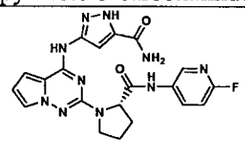
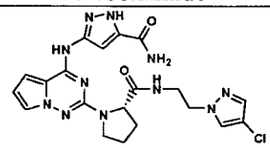
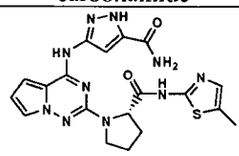
[00242] Note: In Examples **167** to **178**, the compounds are TFA Salts and mixtures of enantiomers, and were obtained by evaporation *in vacuo* of the preparative chromatography fractions.

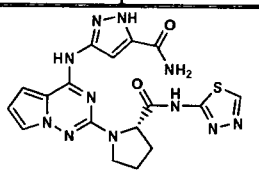
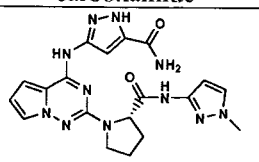
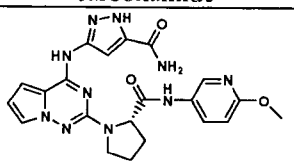
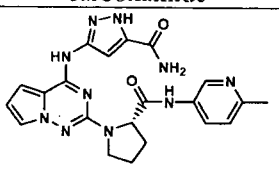
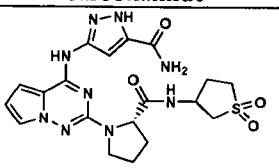
(#) HPLC Method

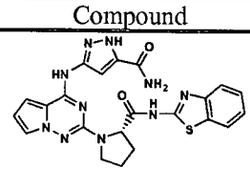
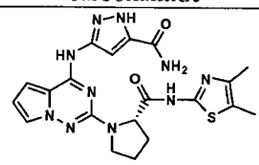
(*) HPLC retention time

(&) LC/MS $(M+H)^+$

TABLE 8

Example	Compound	#	*	&
167	 (S)-3-(2-(2-((4-chlorophenyl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	D	15.2	466, 468
168	 (S)-3-(2-(2-(pyridin-3-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	D	12.4	433
169	 (S)-3-(2-(2-((6-fluoropyridin-3-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	D	13.8	451
170	 (S)-3-(2-(2-((2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	D	14.5	484,486
171	 (S)-3-(2-(2-((5-methylthiazol-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	D	15.0	453

Example	Compound	#	*	&
172	 (S)-3-(2-(2-((1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	7.7	440
173	 (S)-3-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	7.9	436
174	 (S)-3-(2-(2-((6-methoxypyridin-3-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	9.1	463
175	 (S)-3-(2-(2-((6-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	8.34	447
176	 3-(2-((S)-2-((tetrahydrothiophen-3-yl-1,1-dioxide)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	7.7	474

Example	Compound	#	*	&
177	 (S)-3-(2-(2-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	B	10.6	489
178	 (S)-3-(2-(2-((4,5-dimethylthiazol-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	B	9.8	467

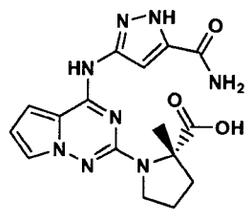
(#) HPLC Method

(*) HPLC retention time

(&) LC/MS $(M+H)^+$

EXAMPLE 179

(S)-1-(4-(5-carbamoyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00243] To a flame dried 100 mL pressure bottle under nitrogen is added (S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (7.4g, 57.4 mmol), potassium *tert*-butoxide (6.24 g, 55.6 mmol), and 13.6 mL of anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone. The resulting pink suspension is flushed with nitrogen, magnetically stirred, and sonnicated until almost all solids have dissolved. The compound from **166C** (1.4g, 4.97 mmol) is then added followed by N,N-diisopropylethylamine (866 μL, 4.97 mmol) and the resulting solution was flushed with nitrogen, then heated to 155 °C for 72h. The product is

purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 90 % solvent B over 10 min) and the desired fractions containing the product are concentrated to give 1.2g (66%) of the title compound as a solid: MS: 371 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.25 min; HPLC (Method A) ret. t. 6.2 min.

EXAMPLES 180 TO 190

[00244] **Table 9** contains Examples **180** to **190** which were prepared using the procedures described in Example **166E**.

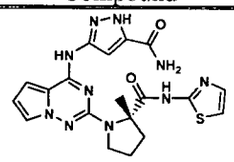
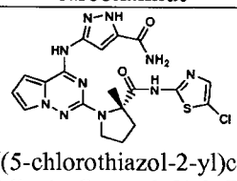
[00245] Note: In the following Examples, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole were used interchangeably; DMF is used interchangeably with NMP and N-methylmorpholine is used interchangeably with N,N-diisopropylethylamine.

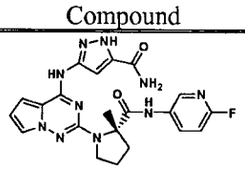
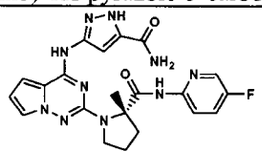
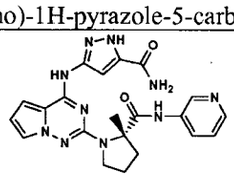
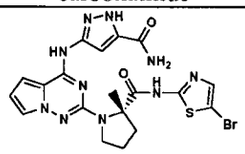
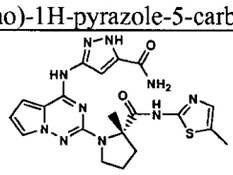
(#) HPLC Method

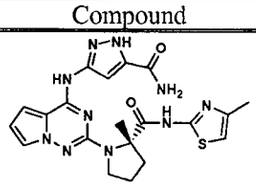
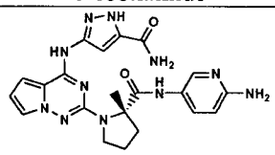
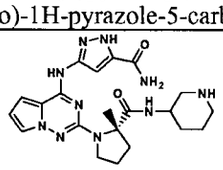
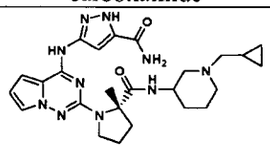
(*) HPLC retention time

(&) LC/MS $(M+H)^+$

TABLE 9

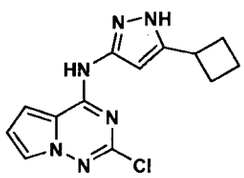
Example	Compound	#	*	&
180	 (S)-3-(2-(2-methyl-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	9.25	453
181	 (S)-3-(2-(2-((5-chlorothiazol-2-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	10.88	487

Example	Compound	#	*	&
182	 (S)-3-(2-(2-((6-fluoropyridin-3-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	9.45	465
183	 (S)-3-(2-(2-((5-fluoropyridin-2-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	10.0	465
184	 (S)-3-(2-(2-methyl-2-(pyridin-3-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	8.42	447
185	 (S)-3-(2-(2-((5-bromothiazol-2-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	11.15	531,533
186	 (S)-3-(2-(2-methyl-2-((5-methylthiazol-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	10.22	467

Example	Compound	#	*	&
187	 (S)-3-(2-(2-methyl-2-((4-methylthiazol-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	10.41	467
188	 (S)-3-(2-(2-((6-aminopyridin-3-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	8.57	462
189	 3-(2-((S)-2-methyl-2-(piperidin-3-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	7.75	453
190	 3-(2-((S)-2-((1-(cyclopropylmethyl)piperidin-3-yl)carbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide	A	9.14	507

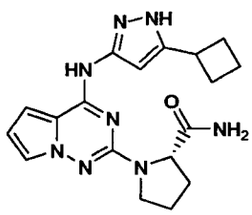
EXAMPLE 191

191A. 2-Chloro-N-(5-cyclobutyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00246] 5-Cyclobutyl-1H-pyrazol-3-amine (see J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) (89mg, 0.65 mmol) is dissolved in isopropyl alcohol (2-3 mL), N,N-diisopropylethylamine (174 μL, 1.0 mmol) is then added, followed by the compound from **1B** (85 mg, 0.45 mmol). The reaction mixture is then stirred at RT for 22 h and the solid precipitate is collected by filtration, washed with a few mL of cold isopropyl alcohol, and dried *in vacuo* to give 106 mg (81.5%) of the title compound as a solid : MS: 289,291 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.02 min.; HPLC (Method D) ret. time 15.35 min.

191B. (S)-1-(4-(5-cyclobutyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

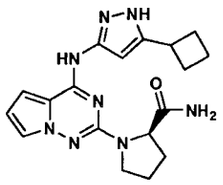


[00247] To a dry 20 mL vial under nitrogen was added material from **191A** (45 mg, 0.156 mmol) and (S)-pyrrolidine-2-carboxamide (89 mg, 0.78 mmol). The vial was sealed and heated neat to 95 °C for 72h. The product is purified by preparative HPLC (using 5 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge using the general method described above to give 36 mg of the free base of the title compound as a solid: MS: 367 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.58 min; HPLC (Method D) ret. t. = 12.43 min.

EXAMPLE 192

(R)-1-(4-(5-cyclobutyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

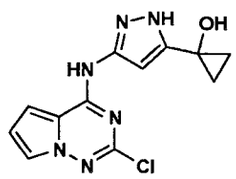
yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00248] To a dry 20 mL vial under nitrogen is added material from **191A** (45 mg, 0.156 mmol) and (R)-pyrrolidine-2-carboxamide (89 mg, 0.78 mmol). The vial is sealed and heated neat to 95 °C for 72h. The product is purified by preparative HPLC (using 5 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge using the general method described above to give 50 mg of the free base of the title compound as a solid: MS: 367 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.59 min; HPLC (Method D) ret. t. = 12.61 min.

EXAMPLE 193

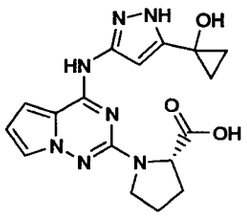
193A. 1-(3-(2-chloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazol-5-yl)cyclopropanol



[00249] 1-(3-Amino-1H-pyrazol-5-yl)cyclopropanol (see J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660 for related procedure) (288 mg, 2.07 mmol) in isopropyl alcohol (15 mL) is reacted with the material from **1B** (300.1 mg, 1.60 mmol) using the method described in **191A.** The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is dissolved in methylene chloride and purified by silica gel chromatography using a Biotage instrument (see above for general details) with a Flash 25+M cartridge using a gradient from 100% dichloromethane to 10-12% 2 M ammonia in methanol : 88-90% methylene chloride over 12 column volumes. The desired fractions containing

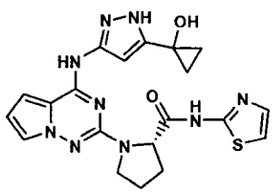
the product were evaporated *in vacuo* to give 148.5 mg (32%) of the title compound as a solid; MS: 291, 293 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.41 min.

193B. (S)-1-(4-(5-(1-hydroxycyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



[00250] To a stirred solution of the material from **193A** (190mg, 0.65 mmol) in anhydrous NMP (3.5 mL) is added a solution of (S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (647 mg, 5.62 mmol) in 5 M NaOH (1.1 mL, 5.5 mmol). N-methylmorpholine (142 µL, 1.29 mmol) is then added and the reaction is flushed with nitrogen. The vial is then sealed and heated to 100 °C for 24h. The product is purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 100 % solvent B over 12 min) and the desired fractions containing the product were concentrated *in vacuo* to obtain 65.2 mg (27%) of the title compound: MS: 370 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.66 min.

193C. (S)-1-(4-(5-(1-hydroxycyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

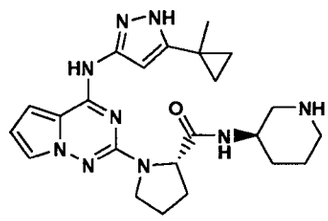


[00251] To a stirred solution of material from **193B** (36.5 mg, 0.099 mmol) in anhydrous NMP (1 mL) is added 2-aminothiazole (29.7 mg, 0.297 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (6.7 mg, 0.05 mmol). The solution is flushed with nitrogen and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (38 mg, 0.198 mmol) and N-methylmorpholine (824 µL, 0.469 mmol) are added. The resulting solution is allowed to stir at RT for 18 h and the product is purified by

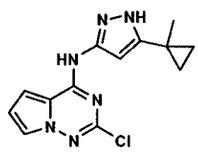
preparative HPLC (using 10 % solvent B to 100 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product were concentrated *in vacuo* to obtain 22.9 mg of the title compound as its TFA salt and as a mixture of enantiomers: MS: 452 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.01 min; HPLC (Method A), ret. t. = 11.87 min.

EXAMPLE 194

(S)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

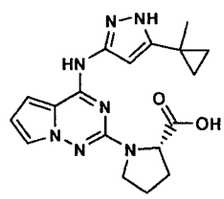


194A. 2-Chloro-N-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00252] 5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-amine (see J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660 for related procedure) (1.31 g, 9.56 mmol) was treated with the compound from **1B** (1.5 g, 7.98 mmol) using the procedure described in **191A** to give the title compound (2.31 g, 100%) as a solid. MS: 289, 291 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.64 min.

194B. (S)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



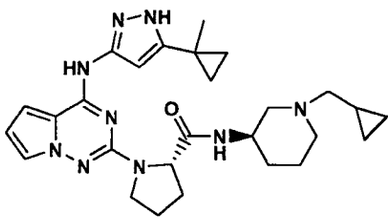
[00253] To a stirred solution of the material from **194A** (870 mg, 3.0 mmol) in anhydrous NMP (17 mL) is added a solution of (S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (4.2 g, 36.4 mmol) in 5 M NaOH (6.9 mL ,34.5 mmol). The reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated to 135 °C for 18h. The crude reaction mixture is poured into water (225 mL) and dichloromethane (150 mL). The organic layer is removed and the aqueous layer is treated with aqueous 1.0 N HCl (40 mL, 40 mmol) and extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The ethyl acetate layers were combined, washed water (2 x30 mL) and brine (30 mL), and dried (Na_2SO_4). Concentration *in vacuo* gives the title compound (1.34 g) as a solid; MS: 368 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.37 min..

[00254] A vial containing the compound from **194B** (573 mg, 1.56 mmol), (R)-*tert*-butyl 3-aminopiperidine-1-carboxylate (407 mg, 2.03 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (158 mg, 1.17 mmol) is treated with THF (11 mL) and N-methylmorpholine (893 µL, 8.12 mmol), followed by 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (538 mg, 2.81 mmol). The reaction is stirred at rt for 1h and the volatiles are evaporated. The resulting solids are dissolved in dichloromethane (15 mL), trifluoroacetic acid (4 mL) is added, and the resulting solution allowed to stir at room temperature for 45 min. The product is purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 80 % solvent B over 10 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using three 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, using the general method described above, to give the title compound (**194**) (510 mg, 73%) as a solid: MS: 450 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.01 min.; HPLC (Method A) ret. t.= 10.8 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.40-7.32 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.53-6.31 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44-1.26 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.84-0.74 (m, 2H).

EXAMPLE 195

(S)-N-((R)-1-(cyclopropylmethyl)piperidin-3-yl)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-

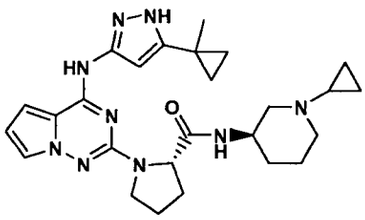
carboxamide



[00255] To a solution of material from **194C** (60 mg, 0.134 mmol) in methanol (2.5 mL) is added glacial acetic acid (6 μL) and cyclopropanecarbaldehyde (47 μL, 0.63 mmol). Sodium cyanoborohydride (1.0M in THF, 536 μL, 0.536 mmol) is added and the resulting solution is allowed to stand at room temperature for 30 min. The product is purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge using the general method described above to give 64 mg (96%)of the title compound: MS: 504 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.08 min; HPLC (Method A) ret. t. = 12.2 min.

EXAMPLE 196

(S)-N-((R)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

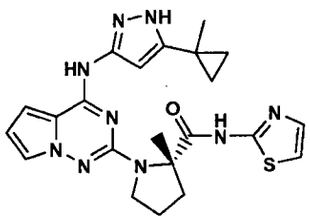


[00256] To a solution of the compound from **194C** (60 mg, 0.134 mmol) in methanol (2.5 mL) is added glacial acetic acid (6 μL) and (1-ethoxycyclopropyloxy) trimethylsilane (148 μL, 0.74 mmol). Sodium cyanoborohydride (1.0M in THF, 536 μL, 0.536 mmol) is then added and the resulting solution is heated at 48 °C overnight. The product is purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX

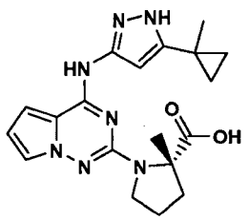
Extraction Cartridge using the general method described above to give 48.1 mg (73%) of the title compound as a solid: MS: 490 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.06 min; HPLC (Method A) ret. t. = 13.0 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.38 (brs, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.56-6.40 (m, 2H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.78-1.83 (m, 8H), 1.62-1.21 (m, 8H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.85-0.69 (m, 2H), 0.45-0.30 (m, 2H), 0.28-0.11 (m, 2H).

EXAMPLE 197

(S)-2-methyl-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



197A. (S)-2-methyl-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

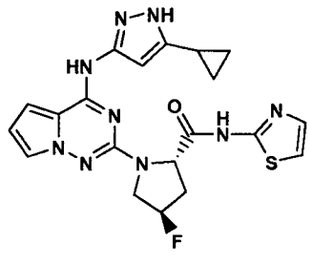


[00257] To a solution of material from **194A** (400 mg, 1.38 mmol) in anhydrous NMP (17 mL) is added a solution of (S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (2.15g, 16.6 mmol) in 5 M NaOH (3.22 mL ,16.11 mmol,). The resulting solution is heated to 155 °C for 50h. The reaction is poured into water (85 mL) and extracted with dichloromethane (65 mL). The organic layer is discarded and the aqueous layer is acidified with 1 N HCl to a final pH of 2-3 and then extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). The organic layers are combined, washed with water (50 mL) and brine (50 mL), and dried (Na_2SO_4). Evaporation *in vacuo* gives the crude title compound as an oil: MS: 382 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.45 min.

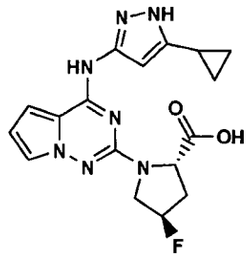
[00258] A vial containing the compound from **197A** (66 mg), 2-aminothiazole (173 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (26 mg), is treated sequentially with NMP (1 mL), N-methylmorpholine (101 μL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (40 mg). The reaction is heated at 55 °C for 9h and then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 95 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 6.0 mg of the title compound (**197**) as a solid: MS: 464 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.62 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 13.7 min.

EXAMPLE 198

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



198A. (2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid



[00259] A mixture of the material from **1C** (1.77 g, 6.43 mmol) and (2*S*, 4*R*-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (1.989 g, 14.9 mmol) in a 48 mL pressure bottle is treated with NMP (20 mL) followed by N,N-diisopropylethylamine (1.43 mL, 8.20

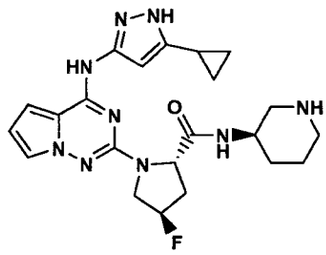
mmol). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (2.88 mL , 14.4 mmol). The reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 115 °C for 45 h , at 135 °C for 24 h, and finally at 117 °C for 15 h. The crude reaction mixture is poured into water (300 mL) and dichloromethane (200 mL). The organic layer is removed and the aqueous layer is extracted with additional dichloromethane (3 x 50 mL). The water layer is treated with aqueous 1.0 N HCl (18-20 mL,) to pH 2-3 and extracted with ethyl acetate (2 x 400 mL). The ethyl acetate layers were combined, washed water (2 x 50 mL) and brine (50 mL), and dried (Na_2SO_4). Concentration *in vacuo* gives the title compound (1.97 g) as a solid which is 70% pure by HPLC and is used as is for the reactions described below; MS: 372 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.83 min; HPLC (Method A) ret. t. = 6.8 min; 300 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 53.4 Hz), 4.73 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.14-3.70 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.88-0.72 (m, 2H).

[00260] A vial containing the compound from **198A** (415 mg), 2-aminothiazole (780 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (146 mg), is treated sequentially with NMP (8 mL), N-methylmorpholine (640 μL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (365 mg). The reaction is stirred at rt for 2 h, heated at 48 °C for 16 h, and then purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 86 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using two 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, following the general method described above, to give 181.5 mg of the pure title compound (**198**) (36%) as a solid: MS: 454 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.6 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 12.5 min.

EXAMPLE 199

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

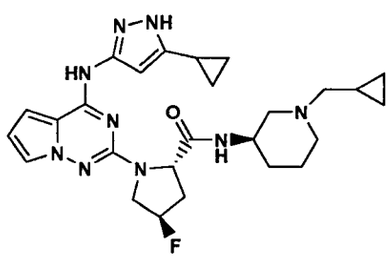
yl)-4-fluoro-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00261] A vial containing the compound from **198A** (147 mg), (R)-tert-butyl 3-aminopiperidine-1-carboxylate (105 mg), and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (40 mg) is treated with THF (3 mL) and N-methylmorpholine (225 μL), followed by 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (130 mg). The reaction is stirred at RT for 1.5-2 h and the volatiles are evaporated. The resulting solids are dissolved in dichloromethane (3 mL), trifluoroacetic acid (3 mL) is added, and the resulting solution allowed to stir at room temperature for 45 min. The product is purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 80% Solvent B over 12 min) and the desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using three 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, using the general method described above, to give 33 mg of the title compound as a solid: MS: 454 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t 1.94 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 15.3 min.

EXAMPLE 200

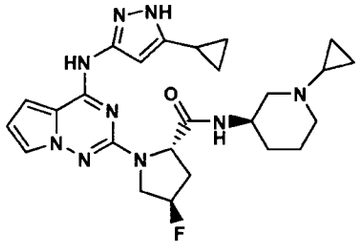
(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(cyclopropylmethyl)piperidin-3-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide



[00262] The method described in Example **195** was used. Starting with compound **199** (13 mg, 0.029 mmol), followed by preparative HPLC (15 % solvent B to 90 % solvent B over 11 min), and processing the desired fractions containing the product to its free base with a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge using the general method described above, gives 10.5 mg (72%) of the pure title compound as a solid: MS: 508 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.3 min; HPLC (Method A) ret. t. = 16.5 min.

EXAMPLE 201

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide

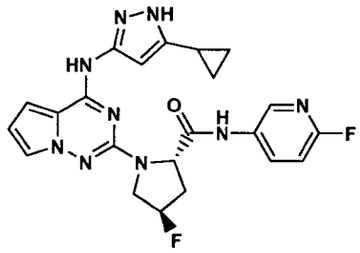


[00263] The method described in Example **196** was used. Starting with example 199 (13 mg, 0.029 mmol), followed by preparative HPLC (15 % solvent B to 90 % solvent B over 11 min), and processing the desired fractions containing the product to its free base with a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge using the general method described above, gives 9.8 mg (69%) of the pure title compound : MS: 494 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.96 min; HPLC (Method A) ret. t. = 15.34 min.

EXAMPLE 202

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

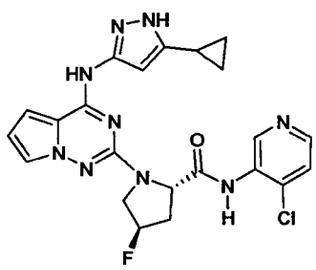
yl)-4-fluoro-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



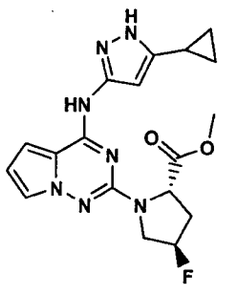
[00264] The compound from **198A** (777 mg), 2-fluoro-5-aminopyridine (2.35 g), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (256 mg), is treated sequentially with NMP (10 mL), N-methylmorpholine (2.1 mL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (777 mg). The reaction is stirred at rt for 16 h, and then purified by preparative HPLC (using 14 % solvent B to 82 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using two 6 gram (35 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, following the general method described above, to give 374.4 mg of the pure title compound (38.4%) as a solid: MS: 466 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.85 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 11.16 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (brs, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 53.7 Hz), 4.77 (t, 1 H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.77-0.61 (m, 2H).

EXAMPLE 203

(2S,4R)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide



203A. (2S,4R)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylate



[00265] To a solution of compound **198A** (2.21 g, 4.7 mmol) in 40 ml methanol were added 1-hydroxybenzotriazole (1.08 g, 8 mmol), N-methylmorpholine (1.76 ml, 16 mmol), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.53 g, 8 mmol). The mixture was stirred at ambient temperature. After a total time of 4 hours the mixture was concentrated, dissolved in ethyl acetate, washed with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The product was purified by chromatography on a Horizon Biotage system, using a 40-M cartridge (conditioned with 95% dichloromethane + 5% ethyl acetate) and eluted with a gradient from 5% ethyl acetate in dichloromethane to 100% ethyl acetate. 997.8 mg of the title compound were isolated. LCMS m/e=385, [M+H]+, Ret.time. 1.45 min.

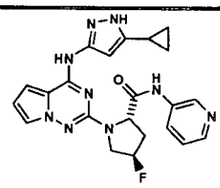
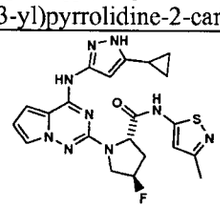
[00266] 3-Amino-4-chloro-pyridine (142 mg, 1.1 mmol) was dissolved in 5 ml THF and cooled to 0°C. A solution of isopropyl magnesium chloride (2M in THF, 0.5 ml, 1.0 mmol) was added and the mixture stirred for 5 minutes. Then a solution of compound **203A** (37 mg, 0.095 mmol, in 5 ml THF) was added. The mixture was stirred for 1 hour at 0°C, then 1 hour at ambient temperature. The reaction vessel is briefly immersed into an acetone/dry ice bath and the reaction quenched by addition of a mixture of 1 ml trifluoroacetic acid and 5 ml methanol. After evaporation of volatiles the product is purified by prep HPLC. The fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 18.0 mg of the pure title compound as a pale brown solid. LCMS m/e=482 ([M+H]+), Ret. Time 1.20 min on Phenomenex 10u, 4.6 x 50 mm column,

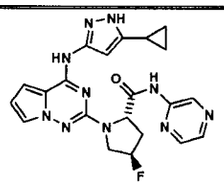
gradient over 2 minutes from 5% CH_3CN in water to 95% CH_3CN + 5% water, buffered with 10 mM NH_4OAc. Analytical HPLC Ret. Time 4.95 min, on Waters Sunfire C18 4.6 x 150 mm column, 3.5 um, 5 min gradient, 10-90% B, 1 mL/min flow rate. Solvent A: 5% CH_3CN – 95% H_2O – 0.1% TFA; Solvent B: 90% CH_3CN – 10% H_2O – 0.1% TFA.

EXAMPLES 204 TO 206

[00267] **Table 10** contains Examples **204** to **206** which were prepared using the procedure described for Example **203**, starting from **203A** and using the appropriate heteroarylamine. LCMS (a) and analytical HPLC (b) conditions are as described in Example **203**.

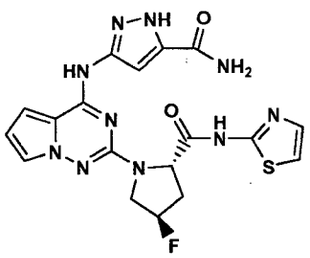
TABLE 10

Example	Compound	Ret. t.	LCMS $[M+H]^+$
204	 (2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.14(a) 5.03(b)	448
205	 (2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.24(a) 5.34(b)	468

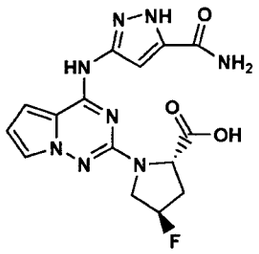
Example	Compound	Ret. t.	LCMS $[M+H]^+$
206	 (2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.13(a) 4.35(b)	449

EXAMPLE 207

3-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide



207A. (2S,4R)-1-(4-(5-carbamoyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid



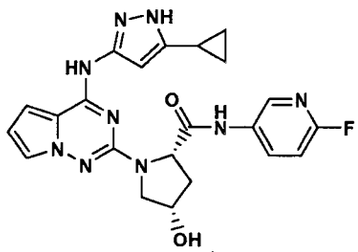
[00268] A mixture of the material from **166C** (91.1 mg, 0.328 mmol) and (2*S*, 4*R*-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (253 mg, 1.90 mmol) is treated with NMP (2 mL) followed by 5 M NaOH (304 μL, 1.52 mmol). The reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 112 °C for 5 days. The crude reaction mixture is purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 100% solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are concentrated *in vacuo* to give

74.4 mg of the title compound (possible TFA salt); MS: 375 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.45 min.

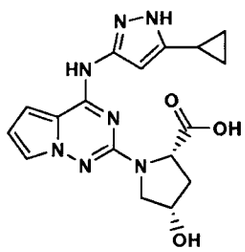
[00269] A vial containing the compound from **207A** (74.4 mg), 2-aminothiazole (144 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (44 mg), is treated sequentially with DMF (2 mL), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (188 mg), and then N-methylmorpholine (250 µL). The reaction is stirred at rt for 16 h and then purified by preparative HPLC (using 5 % solvent B to 85 % solvent B over 12 min) to give the pure title compound **207**; MS: 457 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.41 min; HPLC (Method A) ret. t. = 12.49 min.

EXAMPLE 208

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide



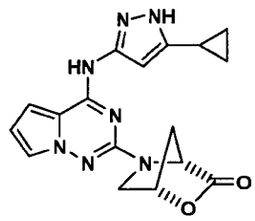
208A. (2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid



[00270] A mixture of the material from **1C** (7.06 g, 25.7 mmol) and (2*S*, 4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (24.3 g, 185 mmol) in a 350 mL pressure bottle is treated with NMP (100 mL). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (36.8 mL, 184 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (5.0 mL, 28.7 mmol), and the

reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 133 °C for 24 h. The crude reaction mixture is cooled to rt and then poured into water (500 mL) and dichloromethane (350 mL). The organic layer is extracted with additional water (1 x 100 mL). The combined water layers are slowly treated with aqueous 1.0 N HCl (194 mL,) to pH 2-3 to give a precipitate, which is filtered, washed with water (2 x 50 mL), and dried for 24 h under high vacuum at 30 °C to give 4.20 g of 90 % pure title compound as a solid. The water filtrate is then extracted with ethyl acetate mixed with 2% methanol (2 x 500 mL). The organic layer is washed with water (75 mL), and filtered to remove precipitated product, which is dried *in vacuo* to give 1.98 g of additional 95% pure title compound. Finally, the combined organic layers were slowly evaporated to a total volume of about 50-75 mL, and filtered to give 2.36 g of >95% pure title compound as a solid. The combined weight of title compound is 8.54 g (90%); MS: 370 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.94 min; 500 MHz ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.17 (brs, 2H), 10.19 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47-6.31 (m, 2H), 4.96 (brs, 1H), 4.51 (brs, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.50-3.08 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 2H).

208B. (1S,4R)-5-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one



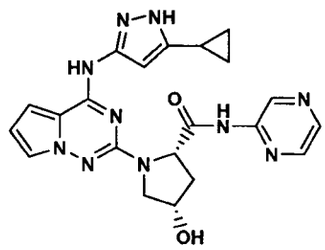
[00271] A mixture of the compound from **208A** (4.20 g, 11.4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (500 mg), is treated sequentially with THF (400 mL), N-methylmorpholine (3.80 mL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.20 g) is then added last. The reaction is stirred at rt for 10 min and then heated to reflux under nitrogen for 1 h. The volatiles are evaporated and the crude material is dissolved in ethyl acetate (800 mL) and water (600 mL). The organic layer is washed with water (2 x 100 mL) and brine (100 mL),

and dried (Na_2SO_4). Concentration *in vacuo* gives 1.89 g of the title compound as a solid which is 89% pure by LC/MS and is used directly as described below without further purification: MS: 352 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.11 min. 300 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.48-7.38 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 1H), 6.68-6.42 (m, 2H), 5.26 (brs, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 3.79 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 2.46-2.16 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H); IR (KBr) 1789 cm^{-1}.

[00272] A cold solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (382 mg, 3.41 mmol) in THF (2 mL) under nitrogen is treated slowly with swirling with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 1.62 mL, 3.24 mmol). After 10 -15 min, the compound of **208B** is added (0.357 mmol) and the mixture is rapidly swirled under nitrogen. After 40 min at rt, a solution of TFA (260 μL, 3.4 mmol) in methanol (8 mL) was added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 81 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 106.1 mg of the pure title compound **208** (64 % for 2 steps) as a solid: MS: 464 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.57 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 11.35 min; 300 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.32 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2,9, 8.8 Hz), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 2.71-2.44 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 2H), 0.80-0.58 (m, 2H).

EXAMPLE 209

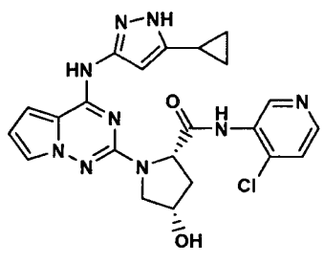
(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00273] Using the method described in **208C**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with 2-aminopyrazine, the compound from **208B** (0.326 mmol) is converted to 102 mg (70 % for 2 steps) of the pure title compound as a solid. The preparative HPLC purification had a gradient using 15% solvent B to 83 % solvent B over 12 min: MS: 447 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.1 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 9.97 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.41 (brs, 1H), 6.94-6.77 (m, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 1H), 3.91-3.60 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 1H), 1.02-0.85 (m, 2H), 0.82-0.61 (m, 2H).

EXAMPLE 210

(2S,4S)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide

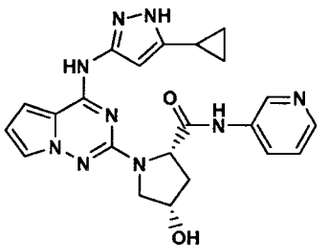


[00274] Using the method described in **208C**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with 3-amino-4-chloropyridine, the compound from **208B** (0.236 mmol) is converted to 69 mg (61 % for 2 steps) of the pure title compound as a solid. The preparative HPLC purification had a gradient using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 12 min): MS: 480, 482 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.07 min.

EXAMPLE 211

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

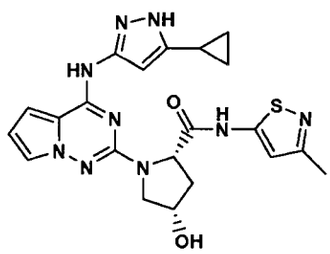
yl)-4-hydroxy-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00275] Using the method described in **208C**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with 3-aminopyridine, example **208B** (0.241 mmol) is converted to 61 mg (57 % for 2 steps) of the pure title compound as a solid. The preparative HPLC purification had a gradient using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min): MS: 446 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.84 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 8.61 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.30-8.12 (m, 1H), 7.98, (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.77-0.53 (m, 2H).

EXAMPLE 212

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

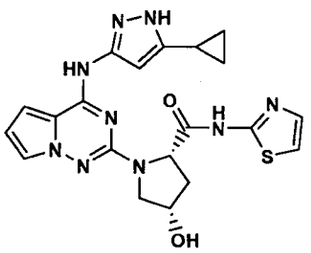


[00276] Using the method described in **208C**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with 5-amino-3-methyl-isothiazole hydrochloride (with twice the amount of isopropylmagnesium chloride added to account for the neutralization of the HCl salt), the compound from **208B** (0.241 mmol) is converted to 62.8 mg (56 % for 2 steps) of the pure title compound as a solid. The preparative HPLC purification had a gradient using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min): MS: 466 $(M+H)^+$,

LC/MS ret. t = 2.07 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 10.48 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.39 (s, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.18 (brs, 1H), 4.97-4.68 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.81-3.64 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.80-0.62 (m, 2H).

EXAMPLE 213

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

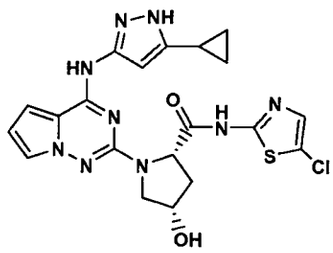


[00277] A mixture of the compound from **208A** (228 mg, 0.617 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (75 mg), is treated sequentially with THF (8 mL), N-methylmorpholine (205 μL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (196 mg) is then added last. The reaction is stirred at rt for 1 h and then at 50 °C for 2 h. This is called reaction "A". In a separate vial, a cold solution of 2-aminothiazole (370 mg, 3.69 mmol) in THF (3 mL) under nitrogen is prepared. This solution is then treated slowly with swirling with ethylmagnesium bromide (1.0 M in THF; 3.1 mL, 3.1mmol). After 5 min, this solution was added to the above reaction "A" vial and the mixture is rapidly swirled under nitrogen. After 25 min, NMP (3 mL) is added and the mixture is stirred at rt for 1.5 h, cooled to -20 °C, and quenched with TFA (290 μL, 3.8 mmol). The reaction mixture is then purified by preparative HPLC (using 14 % solvent B to 83 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using two one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, following the general method described above, to give 140.8 mg of the pure title compound (51 % for 2 steps) as a solid: MS: 452 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.16 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 11.06 min; 300 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 3.35 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 3.35 Hz), 6.83-6.80 (m,

1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 6.24 (brs, 1H), 4.92-4.73 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.33 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.82 (brs, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 2H).

EXAMPLE 214

(2S,4S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide

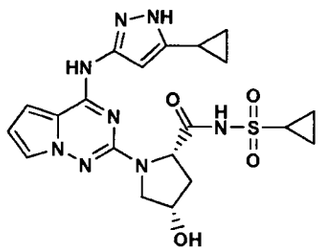


[00278] Using the method described in **208C**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with 2-amino-5-chlorothiazole hydrochloride (with twice the amount of isopropylmagnesium chloride added to account for the neutralization of the HCl salt), the compound from **208B** (4.52 mmol) is converted to 108 mg (40 % for 2 steps) of the pure title compound as a solid. The preparative HPLC purification had a gradient using 17 % solvent B to 89 % solvent B over 12 min): MS: 488, 486 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.53 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 12.3 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.39 (brs, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.48 (brs,1H), 6.23 (brs, 1H), 4.80 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.53 (brs, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.31 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.84 (brs, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H).

EXAMPLE 215

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

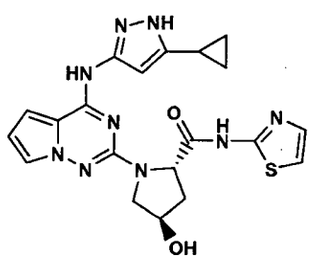
yl)-N-(cyclopropylsulfonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide



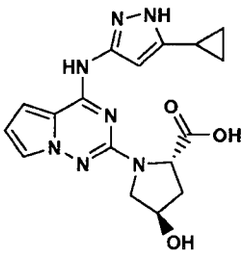
[00279] Using the method described in **208C**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with cyclopropylsulfonamide, the compound from **208B** (0.127 mmol) is converted to 43.3 mg (72 % for 2 steps) of the title compound as a solid. The preparative HPLC purification had a gradient using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min: MS: 473 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.96 min.; HPLC (Method E) ret. t. = 9.06 min; 400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.41-7.30 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.51-6.38 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.12-0.88 (m, 4H), 0.84-0.65 (m, 4H).

EXAMPLE 216

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



216A. (2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid



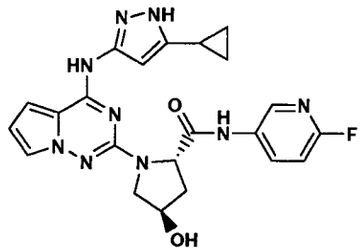
[00280] A mixture of the material from **1C** (1.114 g, 4.05 mmol) and (2*S*, 4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (6.46 g, 49.3 mmol) in a 48 mL pressure bottle is treated with NMP (23 mL). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (9.4 mL, 47 mmol) and the reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 23 h. The crude reaction mixture is poured into water (300 mL) and dichloromethane (200 mL). The organic layer is removed and the water layer is treated with aqueous 1.0 N HCl (50 mL,) to pH 2-3 to give a precipitate. Ethyl acetate (350 mL) is added and the precipitate dissolves. The organic layer is washed with water (2 x 30 mL) and brine (75 mL), and dried (Na_2SO_4). Concentration *in vacuo* gives the title compound (1.51 g, 100%) as a solid (81% pure by HPLC). This material is used as is as described below: MS: 370 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.27 min; HPLC (Method A) ret. t. = 5.33 min.

[00281] A vial containing the compound from **216A** (227 mg), 2-aminothiazole (480 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (107 mg), is treated sequentially with NMP (3.5 mL), N-methylmorpholine (615 µL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (240 mg). The reaction is stirred at rt for 20 h and then at 50 °C for 60 h. The product is purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 12 min) to give 61.0 mg (22%) of the title compound **216** as a solid; MS: 452 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.8 min; HPLC (Method A) ret. t. = 8.84 min; 300 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.41 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.99-4.78 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 2H).

EXAMPLE 217

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

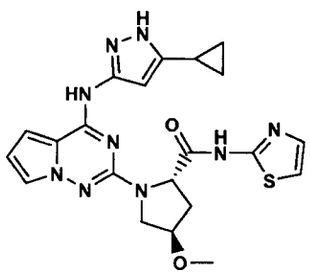
yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide



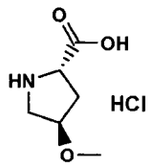
[00282] A vial containing the compound from **216A** (103 mg), 2-fluoro-5-aminopyridine (237 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (38 mg), is treated sequentially with NMP (2.5 mL), N-methylmorpholine (330 μL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (130 mg). The reaction is stirred at rt for 18 h and at 48 °C for 3 h. The product is purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 12 min) to give 32.3 mg (25%) of the title compound as a solid; MS: 464 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.25 min; HPLC (Method A) ret. t. = 10.62 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.76-0.61 (m, 2H).

EXAMPLE 218

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxy-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

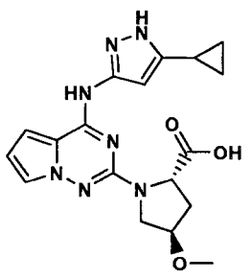


218A. (2S, 4R)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride



[00283] A stirred solution of (2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (25.6 g, 111 mmol), is treated under nitrogen with sodium hydride (9.3 g, 388 mmol) and methyl iodide (31.5 g, 222 mmol), using a procedure similar to that published for the CBZ analog in J. Med. Chem. 1988, *31*, 875, except that reflux is carried out for 16 h. The crude extracted product of this alkylation reaction, (2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid, is then dissolved in dichloromethane (200 mL), cooled to 0 °C, treated with 4 N HCl in dioxane (100 mL), and then stirred at room temperature overnight. After further cooling at -20 °C for 3 h, the precipitate is collected by filtration, washed with ethyl ether, and dried *in vacuo* to give 18.5 g (92%)of the pure mono HCl salt of (2*S*, 4*R*)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid: MS: 146 $(M+H)^+$; ^1H NMR (d6-DMSO) δ 14.02 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H); $[\alpha]^{22}_D$ -29.7 (CH_3OH).

218B. (2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid



[00284] A mixture of the compound from **1C** (2.0 g, 7.3 mmol) and (2*S*, 4*R*)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid · HCl salt, **218A** (8.07 g, 44.4 mmol) in a 150 mL pressure bottle is treated with NMP (50 mL) followed by 5 M NaOH (17.4 mL , 87 mmol). N,N-diisopropylethylamine (1.53 mL, 8.8 mmol) is then added and the stirred mixture is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 26 h. The

crude reaction mixture is cooled and poured into water (500 mL) and dichloromethane (500 mL). The organic layer is removed and the aqueous layer is extracted with additional dichloromethane (1 x 100 mL). The combined dichloromethane layers are extracted with water (150 mL) and the combined aqueous layers are then acidified with 1.0 N HCl (47 mL) to pH 2-3 and extracted with ethyl acetate (600 mL). The ethyl acetate layer is washed water (1 x 100 mL) and brine (100 mL), and dried (Na_2SO_4). The extract is concentrated *in vacuo* to a volume of about 25 mL and then slowly added to rapidly stirred ethyl ether (220 mL) to give a precipitate. Filtration and drying *in vacuo* gives 1.50 g of the title compound (54 %) as a solid which is >95 % pure by HPLC: MS: 384 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.14 min.

[00285] A vial containing the compound from **218B** (30 mg, 0.078 mmol), 2-aminothiazole (78 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (11.6 mg), is treated sequentially with NMP (2 mL), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (18 mg), and then N-methylmorpholine (51 μL). The reaction is stirred at rt for 18 h and then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound **218**, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 12 mg of the pure title compound (33 %) as a solid; MS: 466 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.23 min; HPLC (Method A) ret. t. = 10.04 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.39 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.34 (brs, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H).

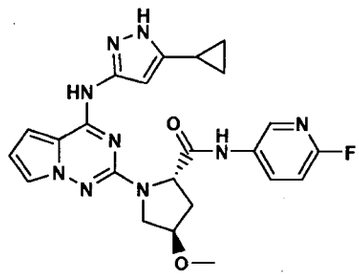
EXAMPLE 219

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide

PATENTE DE INVENCION

09-765

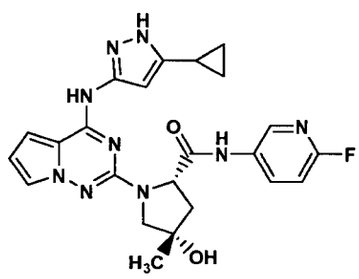
2/4



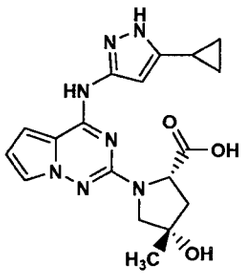
[00286] A vial containing the compound from **218B** (34 mg, 0.089 mmol), 2-fluoro-5-aminopyridine (99 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (13 mg), is treated sequentially with NMP (1.5 mL), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (20 mg), and then N-methylmorpholine (58 μL). The reaction is stirred at rt for 18 h and then purified by preparative HPLC (using 17 % solvent B to 77 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 26 mg of the pure title compound (61 %) as a solid; MS: 478 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.21 min; HPLC (Method A) ret. t. = 9.85 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.24brs, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.85, 2.75 Hz), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H).

EXAMPLE 220

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-2-carboxamide

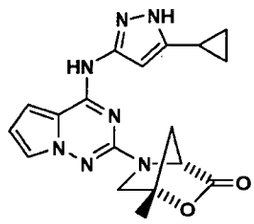


220A. (2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00287] A mixture of the material from **1C** (300 mg, 1.09 mmol) and 3.38 mmol of (2*S*, 4S)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid· TFA salt [prepared from(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid and methylmagnesium bromide (3 M in diethyl ether), using a procedure similar to that published in J. Med. Chem. 1988, *31*, 1148 for the corresponding CBZ analog and phenylmagnesium bromide. The N-boc group was removed with TFA in dichloromethane followed by concentration and drying *in vacuo* to a constant weight] in a 38 mL pressure bottle is treated with NMP (8 mL) followed by N,N-diisopropylethylamine (1.14 mL, 6.54 mmol). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (1.28 mL, 6.4 mmol). The reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 24 h, additional 5 M NaOH is added (0.8 mL), and the mixture is then heated at 135 °C for 36 h. The crude reaction mixture is purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min) and the desired fractions containing the product are partially concentrated *in vacuo* and extracted with ethyl acetate (2 x 85 mL) to give 236 mg (56%) of the title compound as a solid: MS: 384 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.1 min; 400 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.69 (dd, 1H, J = 9.1, 3.0 Hz), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H).

220B. (1S,4R)-5-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-1-methyl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one



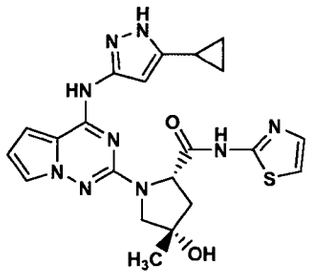
[00288] A mixture of the compound from **220A** (36.7 mg, 0.096 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (14 mg), is treated sequentially with NMP (1.5 mL), N-methylmorpholine (58 µL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (22 mg) is then added last. The reaction is stirred at rt for 16 h and then purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 15.2 mg of the pure title compound (43 %) as a solid; MS: 366 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.19 min.

[00289] Using a procedure similar to that described in **208C**, the compound of **220B** (16.3 mg, 0.045 mmol) is transformed into the pure title compound. The preparative HPLC purification used a gradient consisting of 15 % solvent B to 85% solvent B over 11min. The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 11.8 mg (55%) of the pure title compound **220** as a solid: MS: 478 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.23 min; HPLC (Method A) ret. t. = 12.93 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.75-0.59 (m, 2H).

EXAMPLE 221

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

yl)-4-hydroxy-4-methyl-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

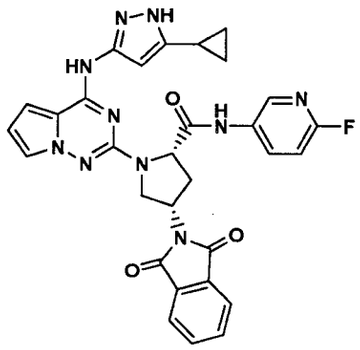


[00290] A mixture of the compound from **220A** (30 mg, 0.078 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (11.6 mg), is treated sequentially with THF (1.1 mL), N-methylmorpholine (43 μL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (18 mg) is then added last. The reaction is stirred at rt for 1 h. This is called reaction "A". In a separate vial, a cold solution of 2-aminothiazole (196 mg, 1.96 mmol) in THF (1 mL) under nitrogen is prepared. This solution is then treated slowly with swirling with ethylmagnesium bromide (1.0 M in THF; 1.57 mL, 1.57 mmol). After 10 min, this solution was added to the above reaction "A" vial and the mixture is rapidly swirled under nitrogen. After 30 min, a solution of TFA (121 μL) in methanol (5 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 14.8 mg of the pure title compound (41 % for 2 steps) as a solid: MS: 466 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.22 min; HPLC (Method A) ret. t. = 15.15 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ7.41-7.37 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.45 (brs, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).

EXAMPLE 222

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-

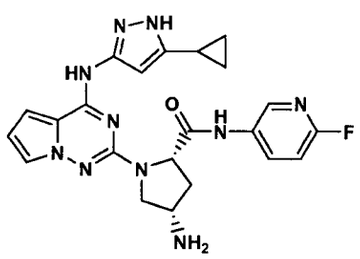
carboxamide



[00291] To a magnetically stirred suspension of the compound from Example **217** (79.6 mg, 0.172 mmol), phthalimide (68.1 mg), and triphenylphosphine (145.7 mg) in anhydrous THF (3.4 mL) is added diisopropyl azodicarboxylate (106 μL). The reaction is stirred at rt for 45 min, quenched with water, and then purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 100 % solvent B over 15 min). Three fourths of the fractions containing the product of this example are processed below as described in Example **223**. One fourth of the desired fractions containing the product are evaporated *in vacuo* to give 2.5 mg of the pure title compound (as a TFA salt) as a solid: MS: 593 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.59 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.34 (brs, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H).

EXAMPLE 223

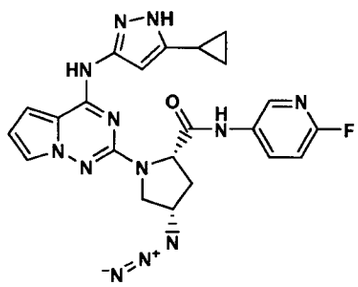
(2S,4S)-4-amino-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



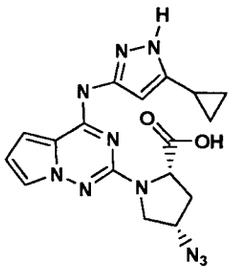
[00292] Three fourths of the fractions containing the product of Example **222** above are applied to a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give a solution in about 15 mL of the 2 M ammonia in methanol eluent. This solution was then treated with hydrazine hydrate (300 μL), stirred at rt for 14 h, and purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 3.8 mg of the pure title compound as a solid: MS: 463 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.88 min; HPLC (Method A) ret. t. = 9.76 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ8.26 (s, 1H), 8.05 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.98 (dd, 1H, 8.9, 3.1 Hz), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

EXAMPLE 224

(2S,4S)-4-azido-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



224A. (2S,4S)-4-azido-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

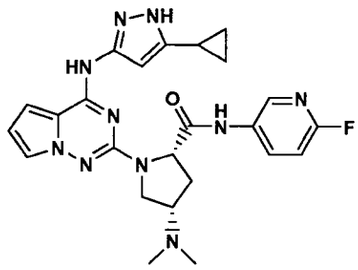


[00293] A solution of (2S,4S)-Boc-4-azidoproline (1.0 g, 3.90 mmol) is dissolved in methylene chloride (20 mL) and treated with TFA (about 5 mL). The solution is stirred at rt for 1.5 h, evaporated *in vacuo* into a 48 mL pressure bottle, then dried under high vacuum overnight to give syrup. To this is added the compound of **1C** (300 mg, 1.09 mmol), NMP (4.5 mL), N,N-diisopropylethylamine (1.5 mL, 8.6 mmol), and 5 M NaOH (2.2 mL, 11 mmol). The reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated to 130 °C for 3 h and then at 108 °C for 117 h. The product is purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 85 % solvent B over 11min) and the desired fractions containing the product were partially concentrated *in vacuo* and extracted with ethyl acetate to obtain, following evaporation *in vacuo*, 217 mg (50%) of the title compound which was 70% pure by HPLC and was used directly as described below: MS: 395 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.25 min; HPLC (Method A) ret. t. = 9.88 min.

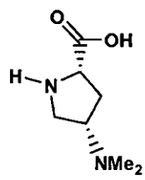
[00294] Using the procedure described in Example **219**, the compound of **224A** (75 mg) and 2-fluoro-5-aminopyridine (191 mg) are transformed into the title compound **224** following purification by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product are processed using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 9.9 mg of the title compound (11 %), obtained as its free base, as a solid which was 91% pure by analytical HPLC: MS: 489 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.41 min; HPLC (Method A) ret. t. = 14.31 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.29 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 1H).

EXAMPLE 225

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(dimethylamino)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



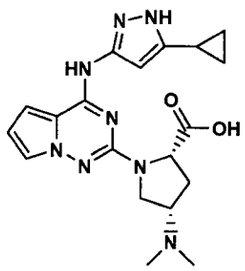
225A. (2S,4S)-4-(dimethylamino)pyrrolidine-2-carboxylic acid



[00295] To a stirred solution of (S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (Boc-Pro(4-keto)-OMe; 2.42 g, 9.95 mmol), is added under nitrogen dimethylamine (2.0 M in THF; 13 mL, 26 mmol) and glacial acetic acid (950 mg, 16 mmol). To this solution is added sodium cyanoborohydride (1.0 M in THF; 21 mL, 21 mmol) and the reaction is stirred at rt for 1 h. Additional dimethylamine (2.0 M in THF; 10 mL, 20 mmol) is then added, the reaction is stirred at rt for 1 h, and evaporated *in vacuo*. The resulting crude solid is digested with ethyl acetate (250 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL), and water (50 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (30 mL) and brine (125 mL), dried (Na_2SO_4), and evaporated *in vacuo* to give 2.49 g of a syrup. This material is dissolved in dioxane (65 mL) and water (30 mL) and treated with aqueous 2 M sodium hydroxide (9.5 mL, 19 mmol). The reaction mixture is stirred at rt for 3 h, evaporated to dryness *in vacuo*, and then dried on high vacuum for 30 min. The resulting material is treated with methylene chloride (60 mL) and slowly TFA is added (about 30 mL). The reaction mixture is allowed to stand at rt for 1h, concentrated *in vacuo*, and further dried on high vacuum to give 11.2 g of a viscous syrup of the crude title compound.

The syrup is dissolved in methanol (30 mL), treated with N,N-diisopropylethylamine (2.0 mL), evaporated into a 48 mL pressure bottle, dried on high vacuum for 2 h, and then used directly : MS: 159 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 0.23 min. (Phenomenex-Luna 4.6 x 50 mm 10 micron column, flow rate of 4 mL/min and a linear gradient from 100% A (10% Methanol – 90% Water – 0.1% TFA) to 10% B (90% Methanol – 10% Water – 0.1% TFA) over 4 min).

225B. (2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(dimethylamino)pyrrolidine-2-carboxylic acid

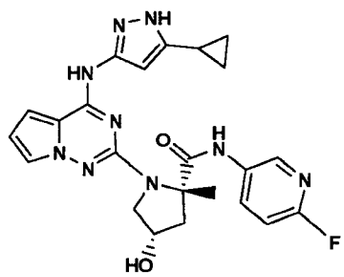


[00296] The entire amount of the crude material from **225A** (2S,4S)-4-(dimethylamino)pyrrolidine-2-carboxylic acid; maximum 9.95 mmol) in a 48 mL pressure bottle is treated with NMP (15 mL) and N, N-diisopropylethylamine (2.0 mL, 11.5 mmol). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (8.0 mL , 40 mmol) followed by the material from **1C** (414 mg, 1.51 mmol). The reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 120 °C for 44 h. The crude reaction mixture is cooled to rt, treated with a few mL of methanol, filtered through Celite, and then filtered through a Supelco 10 g DSC-18 cartridge, using some methanol to wash the material from the cartridge. The solution is evaporated partially and then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 100 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are concentrated *in vacuo* to give 238.7 mg (39.9%) of the title compound (>90% pure) as a solid; MS 397 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.58 HPLC (Method A) ret. t. = 10.00 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ7.45-7.41(m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H).

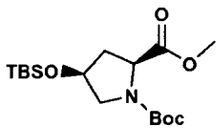
[00297] The compound from **225B** (30 mg, 0.076 mmol), 2-fluoro-5-aminopyridine (90 mg), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (16 mg), is treated sequentially with NMP (2 mL), N-methylmorpholine (120 μL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (55 mg). The reaction is stirred at rt for 15 h, and then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 82 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 9.4 mg of the title compound **225** (nearly equal mixture of C-2 proline epimers) as a solid. Separation of these epimers is achieved by preparative silica gel chromatography using a (0.5 mm Whatman plate with a preconcentrating zone). The plate is developed with ethyl acetate: methanol (92:8) containing 0.5% triethylamine. The fastest eluting band is the title compound, obtained by eluting the cut silica gel with ethyl acetate/methanol and evaporation *in vacuo* to give 5.8 mg of the pure title compound as a solid: MS: 491 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.78 min; HPLC (Method A) ret. t. = 11.50 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.26 (brs, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

EXAMPLE 226

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide

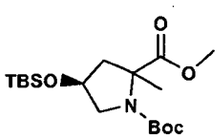


226A. (2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate



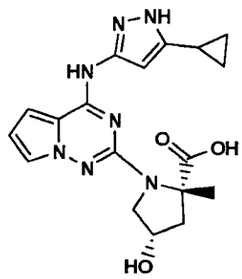
[00298] A mixture of (2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (10g, 40.7mmol), imidazole (5.54g, 81.4mmol) and t-butyldimethylsilyl chloride (6.6g, 45mmol) in DMF (50ml) was stirred and r.t. for 4 days. The mixture was diluted with EtOAc and washed with H_2O and sat. NH_4Cl. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated. 14g of an oil product was obtained and used without further purification.

226B. (4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate



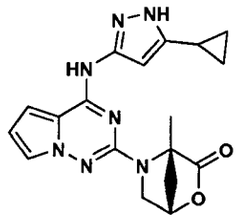
[00299] LDA (2M in Heptane/THF/ethylbenzene, 48.5ml, 97mmol) was mixed with 100ml THF at -78°C and stirred for 5mins. (2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (14g, 38.92mmol) in 80ml THF was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred at -40 °C for 1hr. Then the mixture was stirred at -78 °C for 10 mins. MeI (4.85ml, 77.8mmol) was slowly added and the mixture was stirred from -78 °C to r.t. overnight. The mixture was diluted with ether and quenched with 5% HCl. The organic layer was separated and washed with $NaHCO_3$, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. 18.5g of crude product as a diastereomeric mixture at C-2 was obtained.

226C. (2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00300] A mixture of the compound **1C** (500mg, 1.8mmol) and **226B** (2250mg, 6mmol) and KOH (320mg, 5.7mmol) in a 25 ml microwave tube is treated with NMP (4 mL) and heated at 180 °C for 10mins. This mixture was then sealed and heated in a microwave reactor for 20hours at 195 °C. . The crude reaction mixture is cooled to r.t. and then poured into aq. $NaHCO_3$ and dichloromethane. The organic layer is extracted with additional water 2 times. The combined water layers are slowly treated with aqueous 1.0 N HCl to pH 2-3. This aqueous layer was applied onto a 6g HLB cartridge, washed with water and eluted with MeOH, then concentrated. The solid was dissolved in MeOH and purified by prep-HPLC to give 100mg of the title compound. MS:384 (M+H)+

226D. (1S,4S)-5-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methyl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one



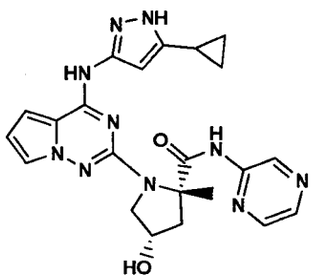
[00301] A mixture of compound **226C** (92mg, 0.24 mmol), HOBt (49mg, 0.36mmol), N-methylmorpholine (0.1ml) and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (67mg, 0.36mmol) was suspended in 10ml THF and stirred at r.t. for 2 days. The mixture was concentrated and used as is in the next step. MS:366 (M+H)+.

[00302] A cold solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (81mg, 0.73 mmol) in THF (1 mL) is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF;

0.35 mL, 0.7 mmol). After 5 min, the crude compound **226D** [(1S,4R)-5-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methyl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one] (< 0.13mmol) in 3ml THF is added and the mixture is rapidly stirred for 1 hour at r.t.. The mixture was blown to dryness under N_2 stream, re-dissolved in MeOH and purified by preparative HPLC. The fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 10.8mg of the pure title compound. HPLC R.t. = 5.56 min, conditions "d" as defined in table 7, LCMS R.t. = 1.06 min, conditions "a" as defined in table 7, MS: 478 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 227

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-2-methyl-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00303] A cold solution of pyrazin-2-amine (69mg, 0.73 mmol) in THF (1 mL) is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 0.35 mL, 0.7 mmol). After 5 min, the crude compound **226D** [(1S,4S)-5-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methyl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one] (< 0.13mmol) in 3ml THF is added and the mixture is rapidly stirred for 1 hour at r.t.. The mixture was blown to dryness under N2 stream, re-dissolved into MeOH and purified by preparative HPLC. The fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 5.4mg of the pure title compound. HPLC R.t.

= 5.37 min, conditions "d" as defined in table 7, LCMS R.t. = 1.02 min, conditions "a" as defined in table 7, MS: 461 $(M+H)^+$.

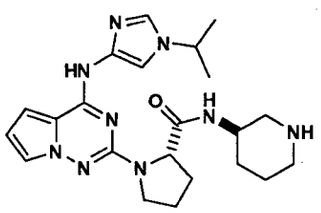
HPLC Conditions for Examples 228 to 240:

[00304] Unless otherwise indicated herein, Analytical Reverse Phase HPLC retention times (Ret Time) were obtained using a Phenomenex S10 column 4.6 x 50 mm with a 4 mL/min flow rate and 3 min. linear gradient elution starting with 100% solvent A (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA) and 0% solvent B, and ended with 100% solvent B (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA) and 0% solvent A). UV detection was conducted at 220 nm.

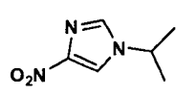
[00305] Preparative Reverse Phase (RP) HPLC was performed with a linear gradient elution using H_2O/MeOH mixtures buffered with 0.1% trifluoroacetic acid and detection at 220 nm on one of the following columns: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (flow rate = 9 mL/min), or YMC S10 ODS 50 x 500 mm (flow rate = 50 mL/min), or YMC S10 ODS 30 x 500 mm (flow rate = 20 mL/min).

EXAMPLE 228

(S)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



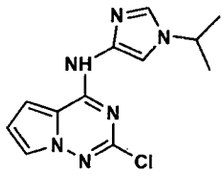
228A. 1-Isopropyl-4-nitro-1H-imidazole



[00306] A mixture of 4-nitro-1H-imidazole (1.0 gm, 8.8 mmole), 2-bromopropane (1.1 gm, 8.8 mmole), potassium carbonate (1.8 gm, 13 mmole) and tetrabutylammonium iodide (0.10 gm, 0.27 mmole) in dry acetonitrile (10 mL) was heated at reflux for 7 hr. After cooling to room temperature, the reaction was filtered

and the solvents removed from the filtrate. The residue was chromatograped (silica gel column, gradient elution with mixtures of dichloromethane containing 0 to 50% ethyl acetate) to afford the product as a solid (0.52 gm, 39% yield). HPLC retention time = 1.12 min; MS $(M+H)^+$ = 155, ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ 1.56 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 4.53 - 4.61 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H).

228B. 2-Chloro-N-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00307] A mixture of 1-isopropyl-4-nitro-1H-imidazole (5.0 gm, 34 mmole) and 10 % palladium on carbon (5.0 gm) in isopropanol (25 mL) under hydrogen (balloon) was vigorously stirred for 15 hr. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was treated with **1B** (5.0 gm, 26 mmole) and diisopropylethylamine (9.1 mL, 52 mmole) for 1 hr at room temperature. The product, **228B**, was collected by filtration, washed with a little cold isopropanol, and dried (5.0 gm, 74% yield). HPLC retention time = 2.11 min; MS $(M+H)^+$ = 279.

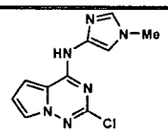
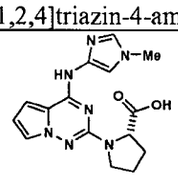
[00308] A mixture of **228B** (0.25 gm, 0.91 mmole), S-proline (0.523 gm, 4.6 mmole), diisopropylethylamine (0.15 mL, 0.91 mmole) and an aqueous solution of NaOH (0.91 mL, 5.0 N, 4.6 mmole) in 1,4-dioxane (3 mL) was heated in a microwave reactor at 150 °C for 4.5 hr. After cooling to room temperature, the solvents were removed. The residue was diluted with water and washed with methylene chloride. The aqueous phase was acidified with hydrochloric acid and the product was isolated by preparative HPLC. The fractions containing the desired product were combined and the solvents removed to leave the trifluoroacetic acid salts of (S)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid: MS: 356 (M+H)+; HPLC Ret Time: 1.98 min (Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min). A portion (103 mg, 0.29 mmole) of this was taken and treated with (R)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamate (0.116 gm, 0.58 mmole) and diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.29 mmole) in dry

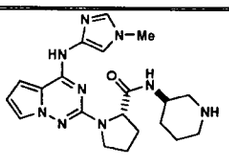
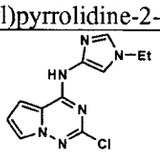
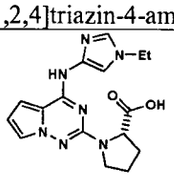
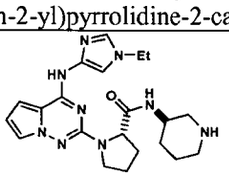
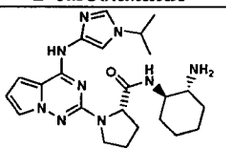
dimethylformamide (1.0 mL) at 0 °C. PyBOP (158 mg, 0.3 mmole) was added with stirring and after 1hr, the reaction was diluted with methanol, the product was separated by preparative HPLC. The solvent was removed from the HPLC fractions that contained (R)-tert-butyl 3-((S)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)piperidine-1-carboxylate and the residue was treated with a 5.0 N solution of HCl in methanol for 1 hr at room temperature. This was applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer, flushed with methanol and then the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **228** (100 mg, 96% yield). HPLC retention time = 1.60 min; MS $(M+H)^+$ = 438.

EXAMPLES 229 TO 235

[00309] **Table 11** contains Examples **229** to **235** which were prepared using the procedure described in Example **228**.

TABLE 11

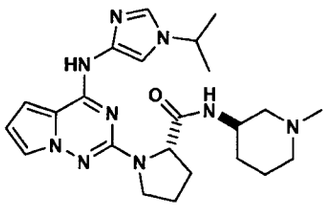
Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
229	 2-chloro-N-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine	1.85	249
230	 (S)-1-(4-(1-methyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	1.60	328

Example	Compound	HPLC ret. t. (min.)	$(M+H)^+$
231	 (S)-1-(4-(1-methyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.67	410
232	 2-chloro-N-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine	1.75	263
233	 (S)-1-(4-(1-ethyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	1.88	342
234	 (S)-1-(4-(1-ethyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.61	424
235	 (S)-N-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide	1.65	452

EXAMPLE 236

(S)-1-(4-(1-Isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-

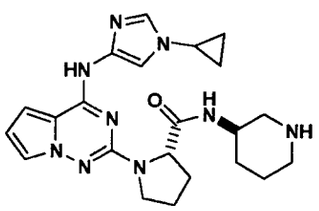
((R)-1-methylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



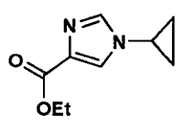
[00310] A mixture of **228** (0.06 gm, 0.14 mmole), formaldehyde (37 wt % in water) (48 ul, 1.1 mmole), sodium cyanoborohydride, 1.0 M solution in tetrahydrofuran (0.35 mL, 0.35 mmole) and acetic acid (0.007 mL, 0.42 mmole) in methanol (1.5 mL) was stirred for 1 hr at room temperature. The product was isolated by preparative HPLC. The fractions containing the desired product were combined and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer, flushed with methanol, and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **236** (45 mg, 71% yield). HPLC retention time = 2.03 min; MS $(M+H)^+$ = 452.

EXAMPLE 237

(S)-1-(4-(1-cyclopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



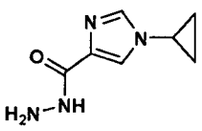
237A. Ethyl-1-cyclopropyl-1H-imidazole-4-carboxylate



[00311] This was prepared from cyclopropylamine using the procedure described in Organic Letters, 2002, 4, 4133. HPLC retention time = 1.02 min; MS $(M+H)^+$ = 181; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 - 1.01 (m, 2 H) 1.02 - 1.07 (m, 2 H) 1.35 (t,

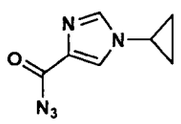
J=7.02 Hz, 3 H) 3.37 (dt, J=7.02, 3.05 Hz, 1 H) 4.33 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, J=1.22 Hz, 1 H).

237B. 1-Cyclopropyl-1H-imidazole-4-carbohydrazide



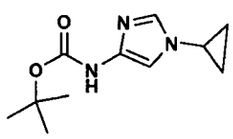
[00312] Compound **237A** was converted to **237B** using a procedure analogous to that described in Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: HPLC retention time = 0.28 min; MS $(M+H)^+$ = 167, ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ1.02 - 1.10 (m, 4 H) 3.54 (ddd, *J*=7.40, 3.59, 3.36 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H).

237C. 1-Cyclopropyl-1H-imidazole-4-carbonyl azide



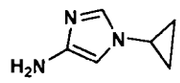
[00313] Compound **237B** was converted to **237C** using a procedure analogous to that described in Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: HPLC retention time = 0.76 min; MS $(M+H)^+$ = 178; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05 - 1.12 (m, 4 H) 3.58 (ddd, *J*=10.91, 7.10, 3.97 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H)

237D. tert-Butyl 1-cyclopropyl-1H-imidazole-4-ylcarbamate



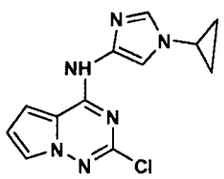
[00314] Compound **237C** was converted to **237D** using a procedure analogous to that described in Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: HPLC retention time = 1.23 min; MS $(M+H)^+$ = 224: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 - 0.97 (m, 4 H) 1.46 - 1.53 (m, 9 H) 3.30 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H)

237E. 1-Cyclopropyl-1H-imidazole-4-amine



[00315] A solution of **237D** (0.60 gm, 2.3 mmole) in a 5.0 N solution of HCl in methanol was left stirring at room temperature for 1 hr. This was applied onto a Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer, flushed with methanol, and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **237E**, (0.20 gm; 59% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (m, 4 H) 3.21 (s, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.16 (br s, 1 H).

237F. 2-Chloro-N-(1-cyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



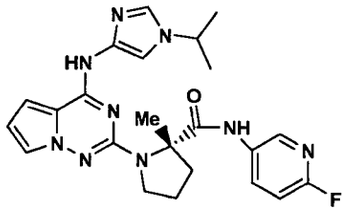
[00316] This was prepared from 1-cyclopropyl-1H-imidazole-4-amine and **237E** as described for **1C**: HPLC retention time = 2.15 min; MS $(M+H)^+$ = 277.

[00317] A mixture of **237F** (0.2 gm, 0.73 mmole), S-proline (0.42 gm, 3.6 mmole), diisopropylethylamine (0.12 mL, 0.73 mmole) and an aqueous solution of NaOH (0.73 mL, 5.0 N, 3.7 mmole) in 1,4-dioxane (3 mL) was heated in a microwave reactor at 150 °C for 10 hr. After cooling to room temperature, the solvents were removed. The residue was diluted with water and washed with methylene chloride. The aqueous phase was acidified with hydrochloric acid and the product was isolated by preparative HPLC. The fractions containing the desired product were combined and the solvents removed to leave the trifluoroacetic acid salts of (S)-1-(4-(1-cyclopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid: HPLC Ret Time: 2.27 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min); MS: 354 $(M+H)^+$. A portion (110 mg, 0.3 mmole) of this was taken and treated with (R)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamate (0.12 gm, 0.6 mmole) and diisopropylethylamine (0.052 mL, 0.3 mmole) in dry dimethylformamide (1.5 mL) at 0 °C. PyBOP (164 mg, 0.3 mmole) was added with stirring and after 1hr, the reaction was diluted with methanol, and the product was

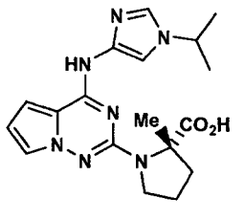
separated by preparative HPLC. The solvent was removed from the HPLC fractions that contained (R)-tert-butyl 3-((S)-1-(4-(1-cyclopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-5-carboxamido)piperidine-1-carboxylate and the residue was treated with a 5.0 N solution of HCl in methanol for 1 hr at room temperature. This was then applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer, flushed with methanol, and the product was eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **237** (80 mg, 68% yield). HPLC retention time = 2.12 min; MS $(M+H)^+$ = 436.

EXAMPLE 238

(S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide



238A. (S)-1-(4-(1-Isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid



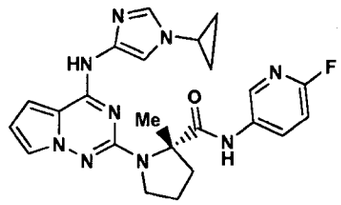
[00318] A mixture of **228B** (0.15 gm, 0.5 mmole), 1(S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (0.35 gm, 2.7 mmole), sodium tert-butoxide (0.256 gm, 2.7 mmole) and K_2CO_3 (75 mg, 0.5 mmole) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (4 mL) was heated in a microwave reactor at 190 °C for 20 hr. After cooling to room temperature, the product was isolated by preparative HPLC. The fractions containing the desired product were

combined and the solvents removed to leave the trifluoroacetic acid salts: HPLC retention time = 1.5 min; MS $(M+H)^+$ = 370.

[00319] The mixture obtained from Example **238A** (0.1 gm, 0.27 mmole), 6-fluoropyridine-3-amine (0.3 gm, 2.7 mmole), diisopropylethylamine (0.060 mL, 0.35 mmole) and HATU (0.1 gm, 0.27 mmole) in dry dimethylformamide (0.15 mL) was stirred 16 hr at room temperature. The product was isolated by preparative HPLC. The fractions containing the desired product were combined and applied onto a cartridge of Phenomenex Strata-X-C 33 um cation mixed-mode polymer, flushed with methanol and the product eluted with a 2 N solution of ammonia in methanol. Removal of the solvents left **238** (75 mg, 60% yield): HPLC retention time = 2.09 min; MS $(M+H)^+$ = 464.

EXAMPLE 239

(S)-1-(4-(1-cyclopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide

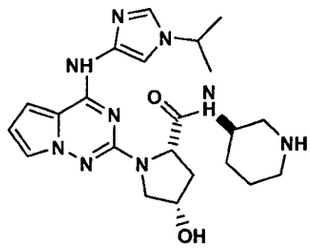


[00320] This was prepared from **237F** and (S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid according to the procedure described for **238**: HPLC retention time= 2.02 min; MS $(M+H)^+$ = 462.

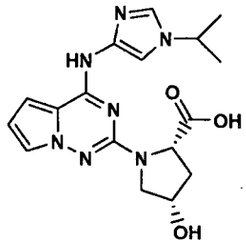
EXAMPLE 240

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-

f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



240A. (2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

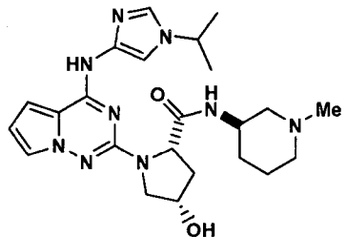


[00321] A mixture of 2-chloro-N-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine **228B** (140 mg, 0.507 mmol) and (2*S*, 4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (Bachem, 997 mg, 7.61 mmol) in a 15 mL pressure bottle is treated with NMP (4.5 mL). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (1.48 mL, 7.4 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (140 µL, 0.811 mmol), and the reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 15 h. The crude reaction mixture is cooled to rt, filtered through a 45 mµ frit and purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 70 % solvent B over 10 min). The desired fractions containing the product are evaporated to dryness to give 205 mg of the title compound as a possible TFA salt; MS: 372 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.52 min.

[00322] The title compound was prepared from 240A and (R)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamate (0.2 gm, 1.0 mmole) according to the procedure describe for **228**: HPLC retention time = 1.47 min; MS $(M+H)^+$ = 454.

EXAMPLE 241

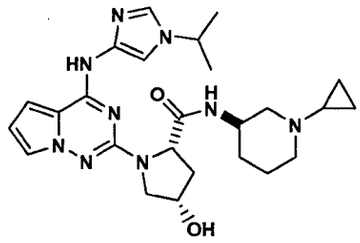
(2S,4S)-4-Hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-methylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00323] The title compound was prepared from **240** and formaldehyde (37 wt % in water) according to the procedure described for **236**: HPLC retention time = 1.48 min; MS $(M+H)^+$ = 468.

EXAMPLE 242

(2S,4S)-N-((R)-1-Cyclopropylpiperidin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

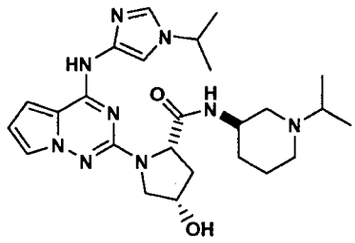


[00324] The title compound was prepared from **240** and (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane as described for **89**: HPLC retention time = 1.82 min; MS $(M+H)^+$ = 492.

EXAMPLE 243

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-

f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-isopropylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00325] The title compound was prepared from **240** and acetone as described for **92**: HPLC retention time = 1.83 min; MS $(M+H)^+ = 494$.

HPLC Conditions for Examples 244 to 246:

[00326] In the examples below, the Analytical Reverse Phase HPLC ret. t. were obtained on a Shimadzu HPLC system with the following solvents. UV detection was conducted at 254 nM. Waters X-Terra HPLC column, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron, 1 mL/min flow rate, linear gradient from 95% A (95:5 Water: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Water, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) to 100% B over 15 min. UV detection was conducted at 254 nM.

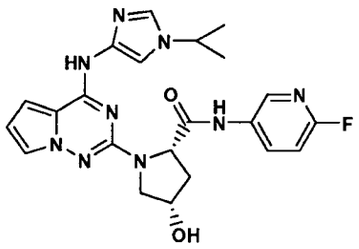
[00327] Preparative Reverse Phase (RP) HPLC was performed using a Waters Atlantis 30 x 100 mm 5 micron column with linear gradient elution using the stated ratio of solvent A (10% Methanol – 90% Water – 0.1% TFA) and solvent B (90% Methanol – 10% Water – 0.1% TFA) over the stated time period (typically from 10-13 min). A typical example would have the linear gradient from 15% B (85% A) to 90% B (10% A) over 12 min. UV detection was conducted at 254 nM.

[00328] Several of the final products are isolated as their free bases by passing the appropriate fractions from the preparative HPLC purification (using the method described above) through a 1 gram (20 cc) or 6 gram (35 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge. Elution with HPLC methanol serves to concentrate the product on the cartridge and to remove the TFA. Subsequent elution with 2.0M NH_3 in methanol (Aldrich), followed by evaporation, gives the free base of the final products.

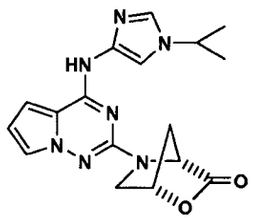
EXAMPLE 244

(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-

ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



244A. (1S,4R)-5-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one



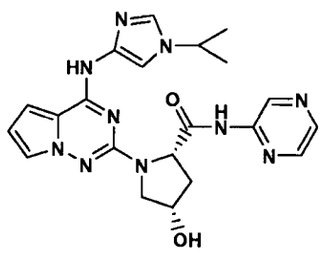
[00329] A mixture of the compound from **240A** (102 mg, 0.275 mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (19 mg), is treated sequentially with THF (4 mL), N-methylmorpholine (181 µL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (58 mg). The reaction is stirred at rt for 1 h, and then the volatiles are evaporated and the crude material is dried under high vacuum and used directly as described below without further purification: MS: 352 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.11 min.

[00330] A magnetically stirred solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (184 mg, 1.64 mmol) in THF (7 mL) under nitrogen is cooled in an ice water bath and is then treated slowly with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 800 µL, 1.6 mmol). After 15 min, the material from **244A** (0.137 mmol) is added and the mixture is rapidly stirred under nitrogen. After 30 min at rt, the reaction mixture is cooled again in an ice bath and a cold solution of TFA (123 µL, 3 mmol) in methanol (3 mL) is added. The mixture is then purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 70 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are processed to the title compound, obtained as its free base, using a one gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described

above, to give 26 mg of the pure title compound as a solid: MS: 466 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.67 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 13.39 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.86 (brs, 1H), 6.49 – 6.46 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J – 10.0 Hz), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 6H).

EXAMPLE 245

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

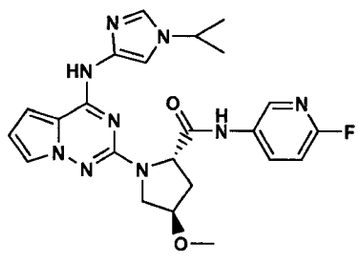


[00331] Using the method described in **244**, but substituting 2-fluoro-5-aminopyridine with 2-aminopyrazine, the compound from **244A** (0.137 mmol) is converted to 23.5 mg of the pure title compound as a solid. The preparative HPLC purification has a gradient using 10% solvent B to 70 % solvent B over 11 min: MS: 449 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.62 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 15.8 min; 500 MHz ^{1}H NMR (d_6-DMSO-) δ 10.37 (brs, 1H), 9.99 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.33 (brs, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.44 – 4.40 (m. 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 6H).

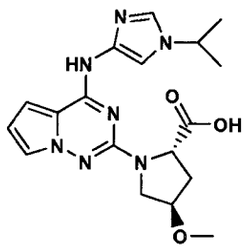
EXAMPLE 246

(2S,4R)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-

ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide



246A. (2S,4R)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid



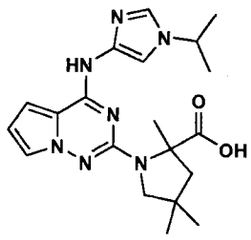
[00332] A mixture of 2-chloro-N-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine **228B** (154 mg, 0.556 mmol) and (2*S*, 4*R*)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid · HCl salt (**218A**) (984 mg, 5.42 mmol) in a 15 mL pressure bottle is treated with NMP (5 mL). To this stirred mixture is then added 5 M NaOH (2.14 mL, 10.7 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (140 µL, 0.811 mmol), and the reaction is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 22 h. The crude reaction mixture is cooled to rt, filtered, and purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product are evaporated to dryness to give 187 mg of the title compound as possible TFA salt; MS: 386 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.68 min.

[00333] Following the procedure described in **219**, **246A** (0.221 mmol) is converted (the preparative HPLC purification conditions used are 15%B to 80%B over 11 min) to the free base of the title compound as a solid.; MS: 480 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.76 min; HPLC (Method A) ret. t. = 12.94 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.84 (brs, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 4.68 (t, 1H),

4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J=6.7 Hz).

EXAMPLE 247

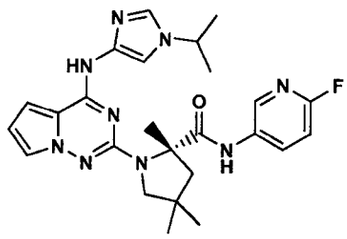
1-(4-(1-Isopropyl-*1H*-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid



[00334] 1-(4-(1-Isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxylic acid was prepared using the same method described in example **163H** using **228B** and **163G** as starting materials. MS: 398 (M+H)+; HPLC Ret Time: 2.74 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 4 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 248

(*S*)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(1-isopropyl-*1H*-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide

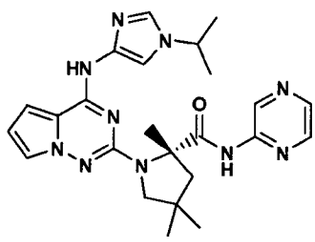


[00335] (*S*)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(1-isopropyl-*1H*-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide was prepared using the same method as described for Example **165**. The racemic mixture was separated by SFC chiracel OD-H column, 4.6x250mm, 5 um over 25 min. The fraction s with t = 14.51 min. were collected. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz)

δ 8.15 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.15 (1H, s), 6.93 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz), 6.84 (1H, br s), 6.48 (1H, dd, J = 2.5, 4.3 Hz), 4.11 (1H, m), 3.64 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.46 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 2.42 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 2.04 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 1.73 (3H, s), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (9H, m). MS: 492 $(M+H)^+$ HPLC Ret Time: 3.35 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 249

(*S*)-1-(4-(1-isopropyl-*1H*-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethyl-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

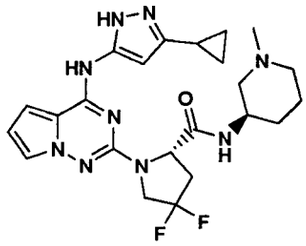


[00336] (*S*)-1-(4-(1-Isopropyl-*1H*-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2,4,4-trimethyl-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide was prepared using the same method as described for example **248**. The racemic mixture was separated by SFC chiracel OD-H column, 4.6x250mm, 5 um over 20 min. The fractions with t = 8.52 min were collected. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.31 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.22 (1H, m), 7.36 – 7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 6.46 (1H, dd, *J* = 2.5, 4.5 Hz), 4.23 (1H, h, J = 6.8 Hz), 3.63 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.49 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.46 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 2.02 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 1.73 (3H, s), 1.38 (3H, d, *J* = *6.8 Hz*), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.22 (3H, s), 1.20 (3H, s). HPLC (phenomenex-luna 4.6x150 mm over 25 min) Ret Time = 16.90 min. MS: 475 $(M+H)^+$ HPLC Ret Time: 3.22 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

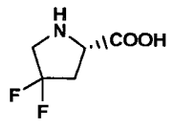
EXAMPLE 250

(S)-1-(4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-

4,4-difluoro-N-((R)-1-methylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

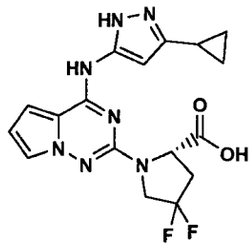


250A. (S)-4,4-difluoropyrrolidine-2-carboxylic acid



[00337] To a solution of (*S*)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4,4-difluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (500 mg, 1.99 mmol) in methanol (30 mL) was added 4N HCl dioxane (3 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 6h. Concentration gave an oil which was used for the next step without purification (480 mg, 100%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 4.76 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.79 – 3.87 (2H, m), 2.91 – 3.03 (1H, m), 2.73 – 2.82 (1H, m).

250B. (S)-1-(4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4,4-difluoropyrrolidine-2-carboxylic acid



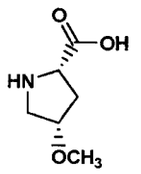
[00338] A mixture of **1C** (250 mg, 0.91 mmol), diisopropylethylamine (117 mg, 0.91 mmol), (*S*)-4,4-difluoropyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride (920 mg, 4.55 mmol), 5 N NaOH aqueous solution (0.85 mL, 4.32 mmol), and N-methylpyrrolidione (3 mL) was heated to 160°C in microwave for 20 h. After cooling to room temperature, the crude product was purified by prep. HPLC to give

compound (**250**) (163 mg, 46%). MS: 390 $(M+H)^+$;HPLC Ret Time: 3.71 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 5 min gradient, 4 mL/min).

[00339] Compound **250** was prepared using 4,4-difluro. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.37 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 2.5, 4.5 Hz), 6.30 (1H, br s), 4.71 (1H, dd, J = 3.8, 10.1 Hz), 3.92 - 4.02 (3H, m), 2.79 - 2.91 (1H, m), 2.41 - 2.61 (3H, m), 2.16 (3H, s), 1.88 - 1.99 (3H, m), 1.39 - 1.58 (3H, m), 1.21 - 1.26 (1H, m), 0.94 - 0.98 (2H, m), 0.81 (2H, m). HPLC (phenomenex-luna 4.6x150 mm over 25 min) Ret Time = 16.75 min. MS: 486 $(M+H)^+$ HPLC Ret Time: 2.81 min (Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm column, 3 min gradient, 4 mL/min).

EXAMPLE 251

(2S,4S)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid

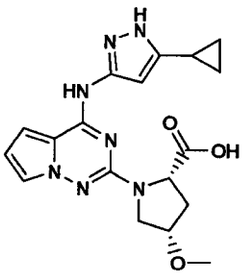


[00340] A stirred solution of (2S,4S)-1-(benzyloxycarbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (35.9 g, 135.4 mmol) in dry THF (870 mL) is treated under nitrogen with sodium hydride (11.78 g, 491 mmol) and methyl iodide (38.5 g, 271 mmol), using a procedure similar to that published in J. Med. Chem. 1988, *31*, 875, except that reflux is carried out for 16 h. The crude extracted product of this alkylation reaction, (2S,4S)-1-(benzyloxycarbonyl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid, is then dissolved in methanol (200 mL), treated with 6.2 g of 20% palladium hydroxide on carbon, and stirred at room temperature overnight under 1 atmosphere of hydrogen. The reaction mixture is filtered, washed with methanol, and evaporated *in vacuo*. The resulting solid is suspended in dichloromethane (450 mL) and filtered to give 11.5 g (91%)of the pure title compound: MS: 146 $(M+H)^+$; 500 MHz ^1H NMR (d6-DMSO) δ

EXAMPLE 252

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

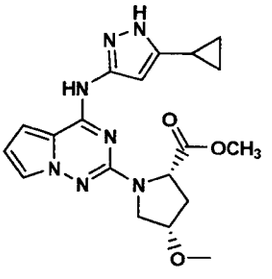
yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid



[00341] To solid (2S,4S)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid (2.43 g, 16.7 mmol) in a 48 mL pressure bottle is added NMP (18 mL)) followed by 5 M NaOH (3.2 mL , 16 mmol). N,N-diisopropylethylamine (3.0 mL, 17.2 mmol) is added and the stirred mixture is treated with the compound from Example **1C** (2.05 g, 7.45 mmol). The vessel is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 21 h. The crude reaction mixture is cooled and poured into water (400 mL) and acidified slowly with 1 N HCL (30 mL) to pH 2-3. The resulting precipitate is collected by filtration, washed with water (50 mL) and dried *in vacuo* to give 1.8 g (63%) of the title compound, 89% pure by HPLC. The combined aqueous layers are then extracted with ethyl acetate (700 mL). The ethyl acetate layer is washed water (2 x 100 mL) and brine (200 mL), and dried (Na_2SO_4). The extract is concentrated *in vacuo to give* 1.40 g of additional title compound as a solid which is >92 % pure by HPLC: MS: 384 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.14 min.

EXAMPLE 253

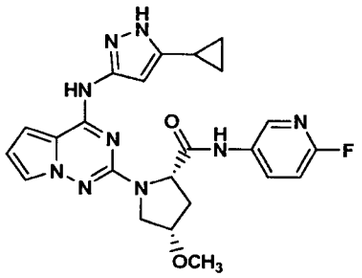
(2S,4S)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylate



[00342] The entire amount of the compound from Example 252 (3.2 g) is dissolved in methanol (500 mL) and treated with 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (90 mg), N-methylmorpholine (800 µL), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.03 g, 10.6 mmol). The reaction is stirred at room temperature overnight, concentrated *in vacuo*, and extracted with ethyl acetate (450 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (2 x 275 mL) and brine (100 mL), and dried (Na_2SO_4). The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is dissolved in methylene chloride and purified by silica gel chromatography using a Biotage instrument (see above for general details) with a Flash 40+M cartridge using a gradient from 100% dichloromethane to 10% methanol in dichloromethane. The desired fractions containing the product were evaporated *in vacuo* to give 2.70 g (91%) of the title compound as a solid which is used directly as described below: MS: 398 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.34 min.

EXAMPLE 254

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide

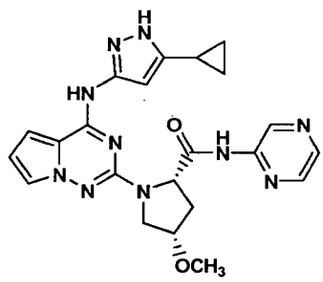


[00343] A cold solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (3.30 g, 29.4 mmol) in dry THF (40 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 13.8 mL, 27.6 mmol). After 10 -15 min, the compound of Example **253** is added (1.06 g, 2.68 mmol) and the mixture is stirred at rt for 70 min. A cold solution of TFA (2.5 mL) in methanol (20 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 23 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 10.41 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 6

gram (35 cc) and a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 566.2 mg (44.4 %) of the pure title compound of Example **254** as a solid: MS: 478 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.35 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.61 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.15 (brs, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, J = 4.0, 11.6 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.55 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H). Note that during preparative HPLC, a lesser amount of the earlier eluting C-2 proline ring epimer can be obtained similarly.

EXAMPLE 255

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxy-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

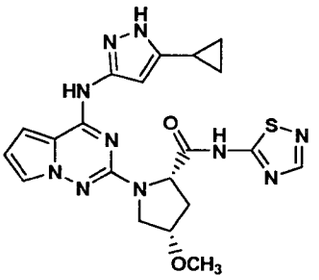


[00344] A cold solution of 2-aminopyrazine (7.2 g, 75.8 mmol) in dry THF (125 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 36.0 mL, 72.0 mmol). After 10 -15 min, the compound of Example **253** is added (2.00 g, 5.04 mmol) and the mixture is stirred at rt for 45 min. A cold solution of TFA (5.8 mL) in methanol (12 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 10.61 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, using one 6 gram (35 cc) and two 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, and one 5 gram (60 cc) Phenomenex strata-XL-C cartridge following the general method described above, to

give 1.07 g (46 %) of the pure title compound of Example **255** as a solid: MS: 461 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.27 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 14.57 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.46 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H,), 6.31 (brs, 1H), 4.74 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.17 (brs, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J = 4.0, 11.6 Hz), 3.33 (s, 3H), 2.57 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.71-0.64 (m, 1H). Note that during preparative HPLC, a lesser amount of the earlier eluting C-2 proline ring epimer can be obtained similarly.

EXAMPLE 256

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxy-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

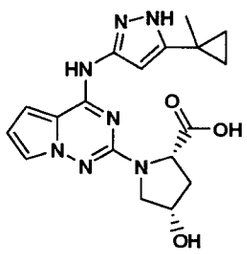


[00345] A cold solution of 5-amino-1,2,4-thiadiazole (532 mg, 5.26 mmol) in dry THF (20 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 2.50 mL, 5.0 mmol). After 10 -15 min, the compound of Example **253** is added (235 mg, 0.591 mmol) and the mixture is stirred at rt for 18 h. A cold solution of TFA (455 µL) in methanol (8 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 10.22 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge following the general method described above, to give 112 mg (41 %) of the pure title compound of Example **256** as a solid: MS: 467 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.44 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 10.01 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ.8.29 (s, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J=4.3 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.16 (brs, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H),

4.16 (brs, 1H), 3.34 – 3.39 (m, 3H), 3.9 (d, 1H, J-12.2 Hz), 1.03 (dd, 1H, J = 3.7, 11.6 Hz), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 0.98 – 0.91 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H). Note that during preparative HPLC, a lesser amount of the earlier eluting C-2 proline ring epimer can be obtained similarly.

EXAMPLE 257

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

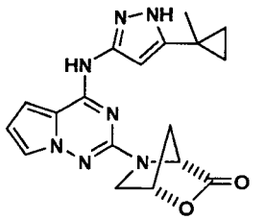


[00346] To solid (2*S*, 4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (8.38 g, 63.9 mmol) in a 100 mL pressure bottle is added NMP (35 mL) followed by 5 M NaOH (12.8 mL, 64.0 mmol). N,N-diisopropylethylamine (1.31 mL, 7.52 mmol) is added and the stirred mixture is treated with the compound from Example **194A** (1.88 g, 6.51 mmol). The vessel is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 27 h. The crude reaction mixture is cooled to rt and then poured into water (250 mL) and slowly treated with aqueous 1.0 N HCl (75 mL,) to pH 2-3 to give a precipitate, which is filtered, washed with diethyl ether (3 x 15 mL), and dried under high vacuum to give 518 mg (21%) of the title compound of Example **257** as a solid. The water filtrate is extracted with ethyl acetate (5 x 300 mL), the organic layers are combined, washed with water (75 mL), brine (50 mL), dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to give a thick oil that contains the remainder of the product wet with NMP; MS: 384 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.26 min.

EXAMPLE 258

(1S,4R)-5-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-

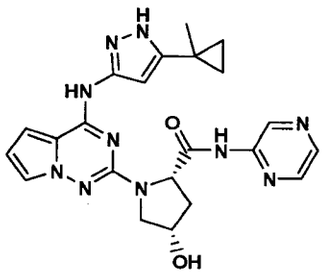
f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one



[00347] A mixture of the compound from Example **257** (2.45 g, 6.4 mmol) in dry THF (100 mL) is treated sequentially with 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (222 mg), N-methylmorpholine (2.46mL, 22.4 mmol), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.29 g, 6.72 mmol). The reaction is stirred at rt for 20 min, heated to reflux under nitrogen for 1.5 h then stirred at rt for 18h. The volatiles are evaporated *in vacuo* and the crude material is dissolved in ethyl acetate (600 mL). The organic layer is washed with water (6 x 200 mL) and brine (200 mL), and dried (Na_2SO_4). Concentration *in vacuo* gives 2.38 g of the title compound of Example **258** as a solid which is used directly as described below without further purification: MS: 366 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.40 min.

EXAMPLE 259

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

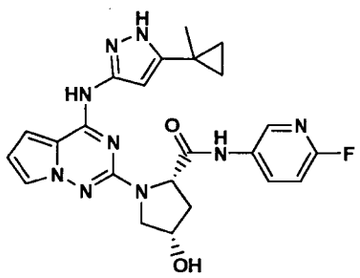


[00348] A cold solution of 2-aminopyrazine (2.1 g, 22.1 mmol) in dry THF (40 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 10.5 mL, 21.0 mmol). After 20 min, the compound of Example **258** is added (634 mg, 1.74mmol) and the mixture is stirred at rt for 30 min.

A cold solution of TFA (1.7 mL) in methanol (15 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 10.1 min) are processed to the title compound, obtained as its free base using a 5 gram (60 cc) Phenomenex strata-XL-C cartridge following the general method described above, to give 238 mg (30%) of the pure title compound of Example **259** as a solid: MS: 461 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.14 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 13.24 min; 500 MHz ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.07 (brs, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.41 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.41 – 8.36 (m, 2H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.52 – 6.46 (m, 2H), 5.26 (brs, 1H), 4.70 (dd, 1H, J = 1.8, 9.8 Hz), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.20 (d, 1H, J-13.1 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.97 – 0.90 (m. 2H), 0.78 – 0.73 (m, 2H).

EXAMPLE 260

(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

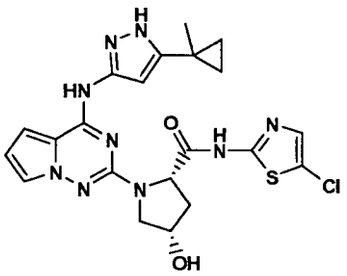


[00349] A cold solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (695 mg, 6.2 mmol) in dry THF (12 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 3.02 mL, 6.04 mmol). After 10 -15 min, the compound of Example **258** is added (171 mg, 0.468 mmol) and the mixture is stirred at rt for 45 min. A cold solution of TFA (310 µL) in methanol (10 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 10.07 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Phenomenex Strata–XL-C Extraction Cartridge, following the general

method described above, to give 147 mg (66 %) of the pure title compound of Example **260** as a solid: MS: 478 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.13 min.; HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 11.25 min. 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ.8.28 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.86 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H).

EXAMPLE 261

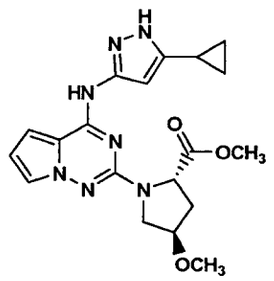
(2S,4S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-4-hydroxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00350] A cold solution of 2-amino-5-chlorothiazole hydrochloride (1.56 g, 9.1 mmol) in dry THF (20 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 9.0 mL, 18.0 mmol). After 10 -15 min, the compound of Example **258** is added (171 mg, 0.468 mmol) and the mixture is stirred at rt for 18 h. A cold solution of TFA (1.5 mL) in methanol (5 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 40 % solvent B to 100 % solvent B over 12 min). The desired fractions containing the product (ret t = 9.6 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Phenomenex Strata–XL-C Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 138 mg (59 %) of the pure title compound of Example **261** as a solid: MS: 500, 502 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.57 min.; HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 13.31 min. 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.34 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.77-0.72(m, 2H).

EXAMPLE 262

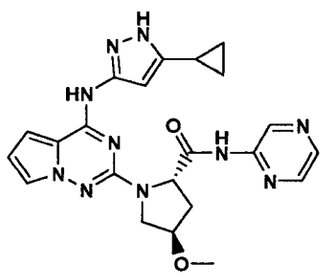
(2S,4R)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylate



[00351] The compound from Example **218B** (4.36 mmol) is dissolved in methanol (350 mL) and treated with 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (250 mg and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (836 mg, 4.36 mmol). The reaction is stirred at room temperature for 5.5 h, concentrated *in vacuo*, and extracted with ethyl acetate (500 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (3 x 150 mL) and brine (150 mL), and dried (Na_2SO_4). The solvent is evaporated *in vacuo* and the solid obtained as the title compound of Example **262** is used directly as described below: MS: 398 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.28 min.

EXAMPLE 263

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxy-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

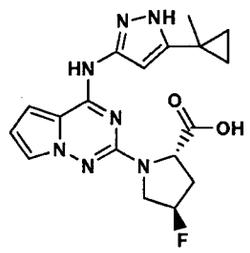


[00352] A cold solution of 2-aminopyrazine (3.5 g, 36.3 mmol) in dry THF (200 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 18.0 mL, 36.0 mmol). After 20 min, the compound of

Example **262** is added (1.2 g, 3.02 mmol) and the mixture is stirred at rt for 1h then warmed to 40 °C for 1.5h. A cold solution of TFA (3.1 mL) in methanol (40 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 16 % solvent B to 87 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 9.45 min) are processed to the title compound, obtained as its free base using a 6 gram (35 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 735 mg (53%) of the pure title compound of Example **263**; MS: 461 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.17 min; HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.84 min; 500 MHz ^{1}H NMR (d_6-DMS)) δ 12.01 (brs, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.35 (brs, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.78 (brs, 1H), 0.88-0.74 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H).

EXAMPLE 264

(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

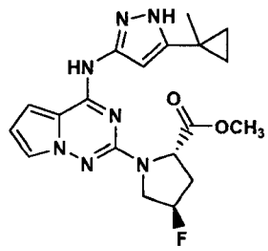


[00353] To solid (2S,4R)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (3.15 g, 23.7 mmol) in a 100 mL pressure bottle is added NMP (15 mL) followed by 5 M NaOH (4.7 mL , 23.5 mmol). N,N-diisopropylethylamine (4.13 mL, 23.7 mmol) is added and the stirred mixture is treated with the compound from Example **194A** (1.88 g, 6.51 mmol). The vessel is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 72 h. The crude reaction mixture is cooled and poured into water (300 mL) and dichloromethane (200 mL). The organic layer is removed and the aqueous layer is extracted with additional dichloromethane (1 x 50 mL). The aqueous layer is acidified with 1.0 N HCl (26.5 mL) to pH 2-3 and extracted with ethyl acetate (2 x

400 mL). The ethyl acetate layers are combined, washed with water (2 x 50 mL) and brine (50 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo* to give a thick oil that contains the title compound of Example **264**, wet with NMP, which was used directly as described below; MS: 386 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.55 min.

EXAMPLE 265

(2S,4R)-methyl 4-fluoro-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate

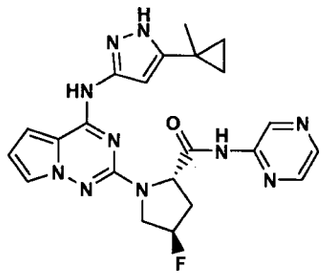


[00354] Material from Example **264** (1.58 mmol) is dissolved in methanol (300 mL) and treated with 1-hydroxybenzotriazole hydrate (107 mg), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (319 mg, 1.66 mmol). The reaction is stirred at room temperature for 1.5 h, concentrated *in vacuo*, and extracted with ethyl acetate (750 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (5 x 150 mL) and brine (750 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo* to give 740 mg of the title compound of Example **265** that is used below without further purification; MS: 400 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.70 min.

EXAMPLE 266

(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-

carboxamide

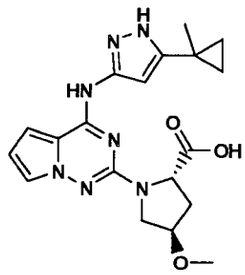


[00355] A cold solution of 2-aminopyrazine (280 mg, 2.95 mmol) in dry THF (20 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 1.3 mL, 2.6 mmol). After 20 min, the compound of Example **265** (0.227 mmol) is added and the mixture is stirred at rt for 55 min. A cold solution of TFA (215 μL) in methanol (10 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 95 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 9.27 min) are processed to the title compound, obtained as its free base using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 61.3 mg (59%) of the pure title compound of Example **266**; MS: 463 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.42 min; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.10 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.30 (brs, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.36 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.52-6.36 (m, 2H), 5.43 (d, 1H, J = 52.2 Hz), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H).

EXAMPLE 267

(2S,4R)-4-methoxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-

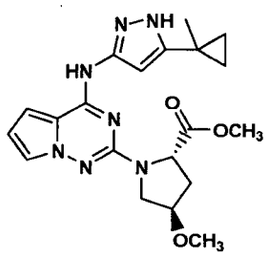
ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



[00356] To solid (2*S*, 4*R*)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid· HCl salt, **218A** (7.85 g, 43.3 mmol) in a 150 mL pressure bottle is added NMP (40 mL) followed by 5 M NaOH (16.96 mL, 84.80 mmol). N,N-diisopropylethylamine (1.81 mL, 10.4 mmol) is added and the stirred mixture is treated with the compound from Example **194A** (2.50 g, 8.65 mmol). The vessel is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 20 h and then stirred at rt for 72h. The crude reaction mixture is cooled and poured into water (250 mL) and acidified with 1.0 N HCl (46.5 mL) to pH 2-3. The resulting solid is collected by filtration and dried *in vacuo* to obtain 2.38 g (69.4%) of the product of Example **267**. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The ethyl acetate layers are combined, washed with brine (50 mL), dried (Na_2SO_4), and evaporated *in vacuo* to give a thick oil that contains additional title compound of Example **267**, wet with NMP. This thick oil was used directly as described below in Example **268**; MS: 398 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.41 min.

EXAMPLE 268

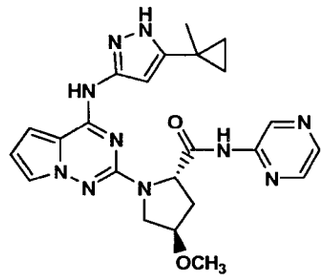
(2S,4R)-methyl 4-methoxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate



[00357] Using the procedure as described in Example **262**, the thick oil from Example **267** is converted to the title compound of Example **268** that is used below without further purification; MS: 412 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.74 min.

EXAMPLE 269

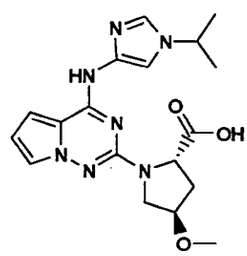
(2S,4R)-4-methoxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00358] Using the procedure as described in Example **266**, the compound from Example **268** is converted to the title compound of Example **269** in 61% yield; MS: 475 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.43 min.; HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 11.77 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.78 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H).

EXAMPLE 270

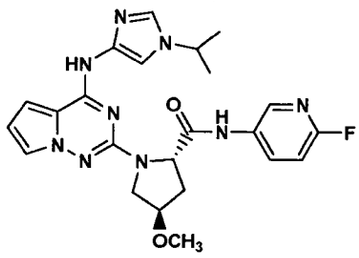
(2S,4R)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid



[00359] A mixture of the compound from Example **228B** (154 mg, 0.556 mmol) and (2*S*, 4*R*)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxylic acid HCl salt, **218A** (984 mg, 5.42 mmol) in a 15 mL pressure bottle is treated with NMP (5 mL) followed by 5 M NaOH (2.14 mL, 10.7 mmol). N,N-diisopropylethylamine (140 µL, 0.811 mmol) is then added and the stirred mixture is flushed with nitrogen, sealed, and heated at 135 °C for 15 h. The reaction mixture is then purified by preparative HPLC (using 10 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 8.69 min) are evaporated to dryness to give 187 mg of the title compound (possible TFA salt) of Example **270** which is used directly as described below; MS: 386 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.68 min.

EXAMPLE 271

(2S,4R)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide

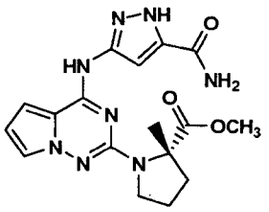


[00360] The compound from Example **270** (85 mg, 0.221 mmol), 2-fluoro-5-aminopyridine (336 mg), and 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (34 mg) is treated sequentially with NMP (4 mL), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (52 mg), and N-methylmorpholine (242 µL). The reaction is stirred at rt for 4 h, and at 45 °C for 45 min, and then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 80 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 8.30 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, using a 1 gram (20 cc) Waters Oasis® MCX Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 45.8 mg of the pure title compound (43%) as a solid: MS: 480 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.76 min.; HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 12.94 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H),

6.98 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.84 (brs, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 4.68 (t, 1 H, J = 7.80 Hz), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

EXAMPLE 272

(S)-methyl 1-(4-(5-carbamoyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylate

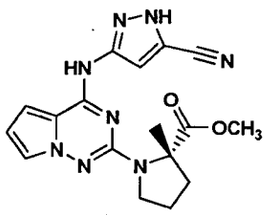


[00361] The compound from Example **179** (8.1 mmol) is dissolved in methanol (300 mL) and treated with 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole (540 mg and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.73 g). The reaction is stirred at room temperature for 18 h, concentrated *in vacuo*, and partitioned with ethyl acetate (350 mL) and water (300 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (2 x 100 mL) and brine (100 mL), and dried (Na_2SO_4). The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is purified by silica gel chromatography using a Biotage instrument (see above for general details) with a Flash 65+M cartridge using a gradient from 100% dichloromethane to 10% methanol in dichloromethane. The desired fractions containing the product were evaporated *in vacuo* to give 726 mg (23%) of the pure title compound as a solid which is used directly as described below. In addition, there is obtained 386 mg of less pure title compound: MS: 385 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.41 min.

EXAMPLE 273

(S)-methyl 1-(4-(5-cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-

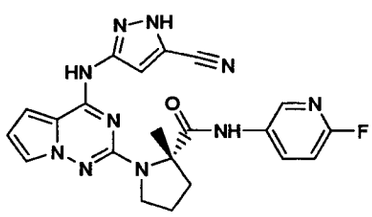
2-methylpyrrolidine-2-carboxylate



[00362] The compound from Example **272** (256 mg, 0.665 mmol) and imidazole (146.5 mg, 2.154 mmol) is dissolved in anhydrous pyridine (4 mL), cooled to -10 °C, and phosphorous oxychloride (350 µL, 3.82 mmol) is then added over 1 min. The reaction is stored at -20°C overnight, warmed to rt over 15 min, and poured onto 10 g of ice. Methanol (60 mL) is then added, the mixture was partially concentrated in vacuo, and then purified by preparative reverse phase HPLC using a Waters X-Bridge Prep C18 30 x 100 mm, 5 micron column, with linear gradient elution using the a ratio of 88 % solvent C (5% acetonitrile – 95% Water – 10 mmol ammonium acetate) and 85% solvent D (90% acetonitrile – 10% Water – 10 mmol ammonium acetate) over 11 min with a flow rate of 35 mL/min. The desired fractions containing the product (ret t = 9.6 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, by extraction with ethyl acetate (700 mL), followed by washing with water (40 mL) and brine (100 mL), drying over Na_2SO_4, and concentration *in vacuo* to give 198.7 mg (82%) of the pure title compound as a solid; MS: 367 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.66 min.

EXAMPLE 274

(S)-1-(4-(5-cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide

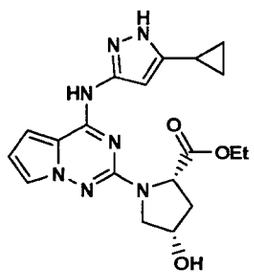


[00363] A cold solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (270 mg, 2.41 mmol) in dry THF (5 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with

isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 1.08 mL, 2.0 mmol). After 10 min, the compound of Example **273** is added (72 mg, 0.197 mmol) and the mixture is stirred at rt for 21 h. A cold solution of TFA (176 μL) in methanol (5 mL) is added and the mixture is then purified by preparative reverse phase HPLC using a Waters X-Bridge Prep C18 30 x 100 mm, 5 micron column, with linear gradient elution using the a ratio of 88 % solvent C (5% acetonitrile – 95% Water – 10 mmol ammonium acetate) and 83% solvent D (90% acetonitrile – 10% Water – 10 mmol ammonium acetate) over 11 min with a flow rate of 35 mL/min. The desired fractions containing the product (ret t = 8.9 min) are processed to the title compound, obtained as its free base, by extraction with ethyl acetate (170 mL), followed by washing with water (10 mL) and brine (100 mL), drying over Na_2SO_4, and concentration *in vacuo* to give 60.1 mg (68%) of the pure title compound as a solid; MS: 447 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.47 min. HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 14.85 min; IR (KBr) 2243 cm^{-1}; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.54 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 1.67 (s, 3H).

EXAMPLE 275

(2S,4S)-ethyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate

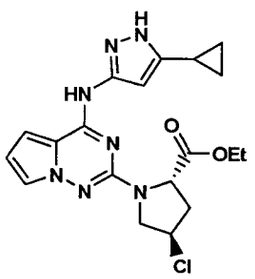


[00364] The compound from Example **208B** (2.5 mmol) is dissolved in absolute ethanol (100 mL) and THF (50 mL). Triethylamine (9 mL) and magnesium ethoxide (2.65 g, 23.2 mmol) is added and the mixture is refluxed for 30–45 min and the solvent is evaporated *in vacuo*. The residue is partitioned with ethyl acetate (300 mL) and aqueous citric acid solution (pH 2, 300 mL). The ethyl acetate layer is washed

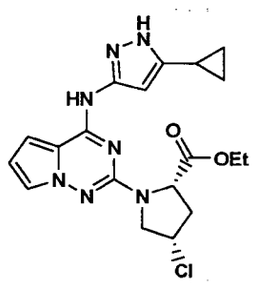
with water (200 mL) and brine (200 mL), and dried (Na_2SO_4). The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is purified by silica gel chromatography using a Biotage instrument (see above for general details) with a Flash 40+M cartridge using a gradient from 100% dichloromethane to 100% ethyl acetate. The desired fractions containing the product were evaporated *in vacuo* to give 838 mg (85%) of the title compound which is used directly as described below: MS: 398 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.27 min.

EXAMPLE 276

((2S,4R)-ethyl 4-chloro-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (major isomer) and (2S,4S)-ethyl 4-chloro-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (minor isomer)



major isomer



minor isomer

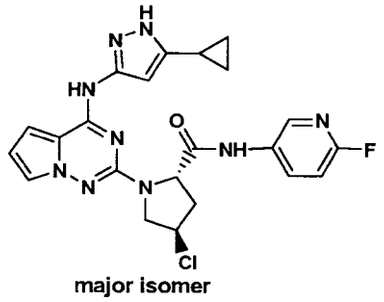
[00365] The compound from Example **275** (525 mg, 1.32 mmol) in dry pyridine (7 mL) is cooled under nitrogen to 0 °C and treated slowly over 30 min with methanesulfonyl chloride (0.75 mL, 9.70 mmol) . The reaction is warmed to rt overnight, the solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is partitioned with ethyl acetate (165 mL), water (45 mL), and brine (30 mL). The organic layer is washed with water and brine and dried (Na_2SO_4). The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is dissolved in dichloromethane, evaporated *in vacuo*, and dried under high vacuum. The residue is dissolved in dry dichloromethane (8 mL), transferred to a 50 mL pressure bottle, flushed with nitrogen and treated with tetrabutylammonium cyanide (2.00 g, 7.46 mmol). The reaction is heated at 50 °C for 1.5h, most of the solvent is removed under a stream of nitrogen, and dry DMF (4mL) was then added. The reaction mixture is heated at 85 °C for 17h, cooled, and partitioned with ethyl

acetate (150 mL), water (60 mL), and brine (30 mL). The organic layer is washed with water (5 x 60 mL) and brine (2 x 100 mL) and dried ($MgSO_4$). The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is dissolved in THF, evaporated *in vacuo*, and dried under high vacuum to give about 1 g of approximately a 2.5:1 mixture of the crude the title compounds which are not separated but used directly as described below; MS: 416, 418 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2,72 (minor) and 2.83 (major) min.

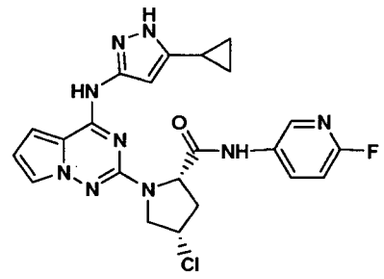
EXAMPLE 277

(2S,4R)-4-chloro-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (major isomer) and

(2S,4S)-4-chloro-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (minor isomer)



major isomer



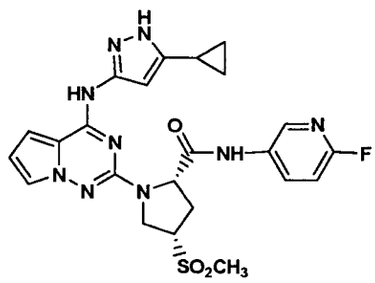
minor isomer

[00366] A cold solution of 2-fluoro-5-aminopyridine (1.70 g, 15.1 mmol) in dry THF (45 mL) under nitrogen at 0 °C is treated slowly with stirring with isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF; 7.3 mL, 14.6 mmol). After 10 -15 min, this solution is added to all of the crude material of Example **276** (1.32 mmol theoretical) and the mixture is stirred at rt for 75 min. A cold solution of TFA (1.40 mL) in methanol (15 mL) is added and the mixture is then purified by preparative HPLC (using 23 % solvent B to 90 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the products (ret t = 9.34 min, minor isomer; ret t = 10.05 min, major isomer) are processed to the title compounds, obtained as their free bases, using Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, following the general method described above, to give 170.2 mg (26.8 %, major isomer) and 96.5 mg (15.2%, minor isomer)

of the pure title compounds of Example **277** as solids: (**Major isomer**) MS: 482, 484 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.60 min.; HPLC (Method E) ret. t. = 14.45 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H). (**Minor isomer**); MS: 482, 484 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.50 min.; HPLC (Method E) ret. t. = 13.55 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 2.8, 9.0 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.97 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.66 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 1.83-1.76 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 1H).

EXAMPLE 278

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(methylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide

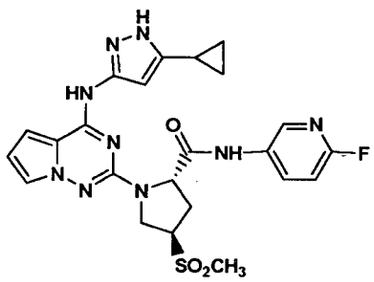


[00367] The major product from Example **277** (51.9 mg, 0.108 mmol) and methanesulfinic acid sodium salt (367 mg, 3.6 mmol) is dissolved in dry DMF (1 mL) and placed in a 0.5-2.0 mL microwave vial, flushed with nitrogen and capped. The reaction is heated in a Biotage Initiator Microwave unit for 3-4 h at 130 – 140 °C, and then allowed to stand at rt for 70h. The reaction mixture is purified by preparative HPLC (using 20 % solvent B to 92 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the product (ret t = 8.07 min) are evaporated to dryness to give 10.1 mg (18%) of the title compound as a solid; MS: 526 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.03 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 14.27 min; 500 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.05 (brs, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H),

6.80 (dd, 1H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H).

EXAMPLE 279

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(methylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide

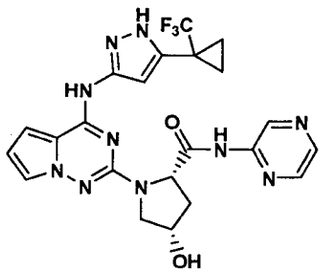


[00368] The minor product from Example **277** (63.0 mg, 0.131 mmol) and methanesulfinic acid sodium salt (265 mg, 2.6 mmol) is dissolved in dry DMF (1.3 mL) and is converted to 3.3 mg (5%) of the title compound as a solid using the method described in Example **278**; MS: 526 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.11 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 14.87 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.25 (brs, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H) 6.25 (brs, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H).

EXAMPLE 280

(2S,4S)-4-hydroxy-N-(pyrazin-2-yl)-1-(4-(5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-

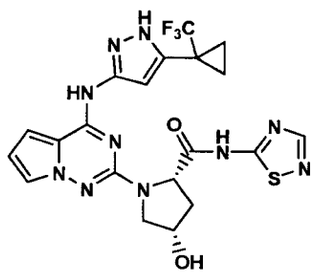
pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00369] Using 5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-amine (made using a procedure similar to that described in J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) and following procedures similar to that described in Example **193A,** Examples **257, 258,** and **259**, the title compound is obtained as a solid; MS: 515 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.41 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.08 min; 500 MHz ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 12.74 (brs, 1H), 10.46 (brs, 1H), 9.97 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.44 (brs, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.62 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 1.37-1.18 (m, 4H).

EXAMPLE 281

(2S,4S)-4-hydroxy-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1-(4-(5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

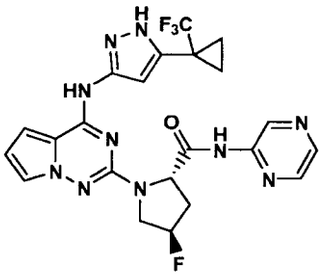


[00370] Using 5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-amine (made using a procedure similar to that described in J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) and following procedures similar to that described in Example **193A,** Examples

257, 258, and **256**, the title compound is obtained as a solid; MS: 521 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.54 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.43 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.63 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.36 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H).

EXAMPLE 282

(2S,4R)-4-fluoro-N-(pyrazin-2-yl)-1-(4-(5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

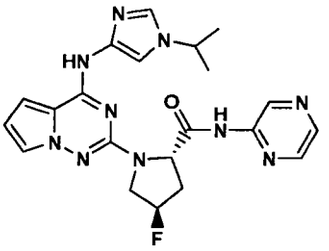


[00371] Using 5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-amine (made using a procedure similar to that described in J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) and following procedures similar to that described in Example **193A,** Examples **264, 265,** and **266**, the title compound is obtained as a solid; MS: 517 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.71 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 17.67 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.90-6.72 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.51-2.33 (m, 1H), 1.41-1.14 (m, 4H).

EXAMPLE 283

(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-

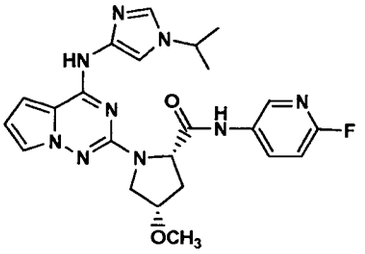
f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00372] Using the compound from Example **228B** and following procedures similar to that described in Examples **264, 265,** and **266,** the title compound is obtained as a solid; MS: 451 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.81 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.15 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.34 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, J = 12.8, 23.5 Hz), 3.98 (ddd, 1H, J = 3.4, 12.8, 36.3 Hz), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 1.52 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.49 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EXAMPLE 284

(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide

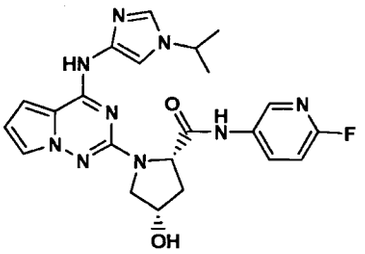


[00373] Using the compound from Example **228B** and following procedures similar to that described in Examples **252, 253,** and **254,** the title compound is obtained as a solid; MS: 480 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.93 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.78 min; 500 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 3.4, 8.9 Hz), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.52

(dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, J = 1.8, 11.9 Hz), 3.64 (dd, 1H, J = 4.0, 11.9), 3.36 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.50 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.46 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EXAMPLE 285

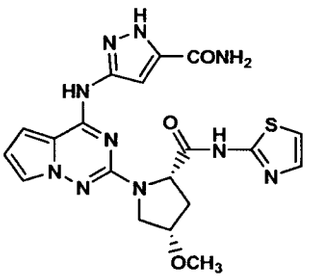
(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00374] Using the compound from Example **228B** and following procedures similar to that described in Examples **257, 258,** and **260**, the title compound is obtained as a solid; MS: 466 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.68 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 13.34 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.85 (brs, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.34(d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.43 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.40 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EXAMPLE 286

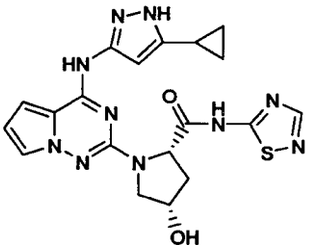
3-(2-((2S,4S)-4-methoxy-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide



[00375] Using the compound from Example **166C** and following procedures similar to that described in Examples **252, 253,** and **256,** the title compound is obtained as a solid; MS: 469 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.16 min.; HPLC (Method A but with a 20 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 10.47 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H). 7.09 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H).

EXAMPLE 287

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

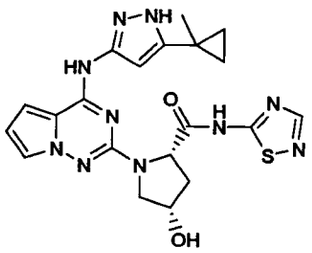


[00376] Using the compound from Example **208B** and following procedures similar to that described in Example **259,** the title compound is obtained as a solid; MS: 453 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.02 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 12.97 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 4.92 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.35 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).

EXAMPLE 288

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-

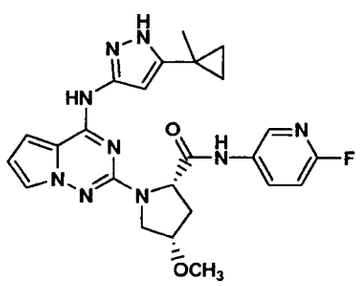
carboxamide



[00377] Using the compound from Example **258** and following procedures similar to that described in Example **259**, the title compound is obtained as a solid; MS: 467 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.38 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 14.13 min; HR/MS, obs 467.1708; calcd 467.1726; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.26 (brs, 1H), 4.94 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.60-4.53 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.38 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).

EXAMPLE 289

(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-methoxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

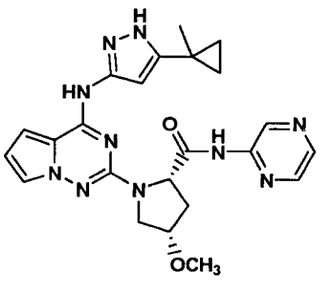


[00378] Using the compound from Example **194A** and following procedures similar to that described in Examples **252, 253,** and **254,** the title compound is obtained as a solid; MS: 492 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.49 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.77 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.9, 8.7 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.73 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.17-4.11

(m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H).

EXAMPLE 290

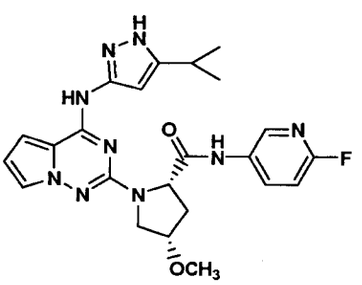
(2S,4S)-4-methoxy-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00379] Using the compound from Example **194A** and following procedures similar to that described in Examples **252, 253,** and **255**, the title compound is obtained as a solid; MS: 475 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.39 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.83 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.76 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.71(dd, 1H, J = 3.8, 11.7 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H).

EXAMPLE 291

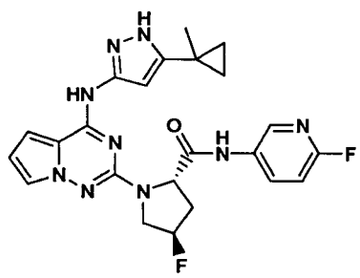
(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide



[00380] Using 5-isopropyl-1H-pyrazol-3-amine (made using a procedure similar to that described in J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) and following procedures similar to that described in Example **193A,** Examples **252, 253, and 254**, the title compound is obtained as a solid; MS: 480 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.46 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.13 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EXAMPLE 292

(2S,4R)-4-fluoro-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

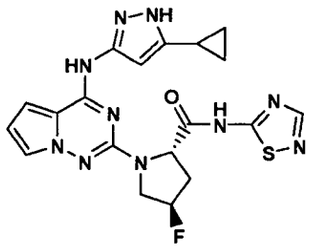


[00381] Following the procedures similar to that described in Example **266**, the title compound is obtained as a solid; MS: 480 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.54 min.; HPLC (Method F) ret. t. = 17.64 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.8 Hz), 6.86 (brs, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).

EXAMPLE 293

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

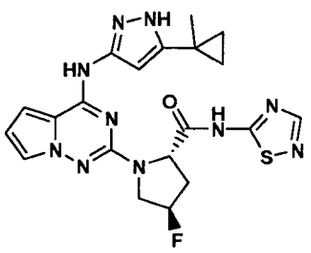
yl)-4-fluoro-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00382] Using the compound from Example **203A** and following procedures similar to that described in Example **256**, the title compound is obtained as a solid; MS: 455 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.46 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.24 min; 500 MHz ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 13.15 (brs, 1H), 12.07 (brs, 1H), 10.26 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.47 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.96-4.81 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 0.99-0.83 (m, 2H), 0.80-0.66 (m, 2H).

EXAMPLE 294

(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

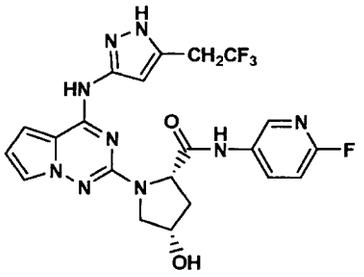


[00383] Using the compound from Example **265** and following procedures similar to that described in Example **256**, the title compound is obtained as a solid; MS: 469 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.44 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 17.69 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.25 (brs, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 53.4

Hz), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, J = 12.8, 23.5 Hz), 4.02-3.86 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H).

EXAMPLE 295

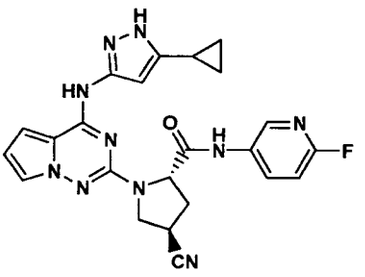
(2S,4S)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00384] Using 5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-3-amine (made using a procedure similar to that described in J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) and following procedures similar to that described in Example **193A**, Examples **257, 258,** and **260**, the title compound is obtained as a solid; MS: 506 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.34 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 14.65 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.53 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).

EXAMPLE 296

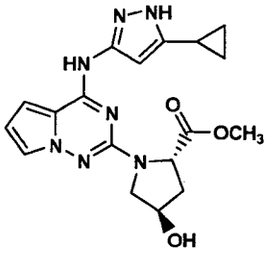
(2S,4R)-4-cyano-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00385] Using (2S,4R)-4-cyanopyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride (made from (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopyrrolidine-2-carboxylic acid, purchased from Anaspec and deprotected using 4 N HCl in dioxane) and the compound from Example **1C**, and following procedures related to those described in Example **179** (but at 130 °C instead of 155 °C) and Example **202**, the title compound is obtained as a solid; MS: 473 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.31 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.47 min; IR (KBr) 2251 cm^{-1}; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H).

EXAMPLE 297

(2S,4R)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate



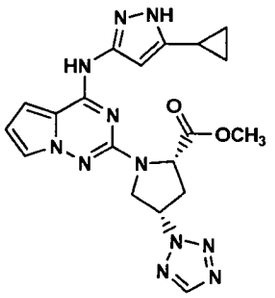
[00386] Dry methanol (800 mL) is stirred and cooled to °0 C and slowly treated with acetyl chloride (15.4 mL, 217 mmol) over 15 min. This solution is stirred at 0 C for 15 min and at rt for 2-3 h. The material from **216A** (8.00 g, 21.7 mmol) is then added and the reaction is stirred overnight at room temperature. The crude reaction mixture is evaporated *in vacuo* and partitioned with ethyl acetate (1500 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL). The organic layer is washed with water (100 mL) and brine (100 mL), and dried (Na_2SO_4). The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is treated with methylene chloride (300 mL) and methanol (50 mL). The resulting solid is collected by filtration and dried *in vacuo* to give 2.40 g (26 %) of the title compound. The filtrate is purified by silica gel chromatography using a Biotage instrument (see above for general details) with a

Flash 65+M cartridge using a gradient from 100% dichloromethane to 10% methanol in dichloromethane. The desired fractions containing the product were evaporated *in vacuo* to give 4.77 g (51%) of additional title compound as a solid which is used directly as described below: MS: 384 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.91 min; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 12.32 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.35 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.51-6.40 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.08-0.71 (m, 4H).

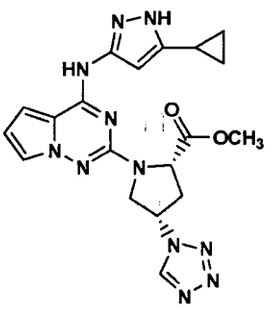
EXAMPLE 298

(2S,4S)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(2H-tetrazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (major isomer) and

(2S,4S)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(1H-tetrazol-1-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (minor isomer)



major isomer



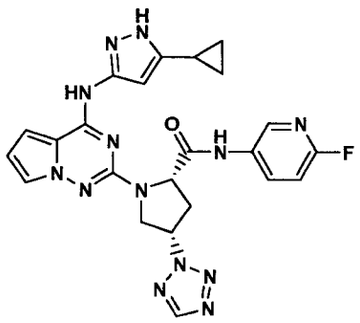
minor isomer

[00387] A suspension of the compound from Example **297** (212.0 mg, 0.553 mmol), triphenylphosphine (662.0 mg, 2.524 mmol), and 1*H*-tetrazole (196.7 mg, 2.81 mmol) in dry THF (4.5 mL) is stirred under nitrogen at rt and slowly treated over 2-3 min with diisopropyl azodicarboxylate (475 µlit, 2.41 mmol). The mixture is stirred at rt for 3 h, quenched with water (70 µlit) and diluted with methanol (12 mL). The reaction mixture is then purified by preparative HPLC (using 22 % solvent B to 85 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the major product (ret t = 9.02 min) are processed to the title compound (major isomer), obtained as its free

base, using a 2 gram (20 cc) Phenomenex Strata–XL-C Extraction Cartridge, following the general method described above, to give 82.6 mg (34 %) of the pure title compound (major isomer) of Example **298** as a solid. The minor isomer (ret t = 8.15 min) can be obtained similarly. Data for major isomer: MS: 436 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.13 min.; (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.20 min.; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H, J = 3.5, 9.3 Hz), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).

EXAMPLE 299

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(2H-tetrazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

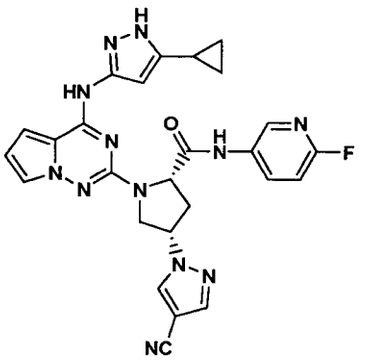


[00388] Using a procedure related to that of Example **254**, the major isomer from Example **298** (46.4 mg, 0.107 mmol) is converted to the title compound of Example **299** (46.4 mg, 84%), obtained as a solid; MS: 516 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.05 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.01 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 6.28 (brs, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H, J = 2.7, 10.1 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).

EXAMPLE 300

(2S,4S)-4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-

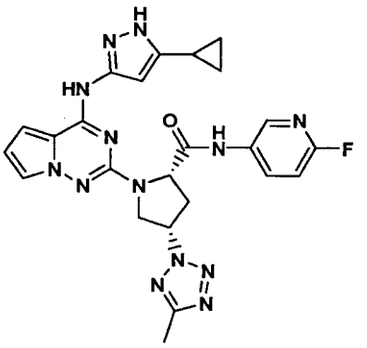
ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00389] Using a procedure related to that of Example **298**, the compound of Example **217** (60.0 mg, 0.129 mmol) and 4-cyanopyrazole (48.2 mg, 0.518 mmol) is converted to the title compound of Example **300** (11.5 mg, 16.5%), obtained as a solid; MS: 539 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.22 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.74 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 3.0, 8.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.52 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).

EXAMPLE 301

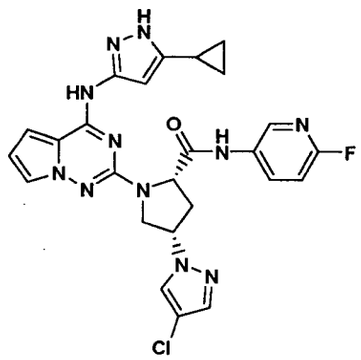
(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00390] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (110.0 mg, 0.287 mmol) and 5-methyl-1*H*-tetrazole (96.0 mg, 1.15 mmol) is converted to the title compound of Example **301** (8.5 mg, 5.6%), obtained as a solid; MS: 530 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.21 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.58 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.53 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 6.25 (brs, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.58 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 5.6, 12.0 Hz), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 1H).

EXAMPLE 302

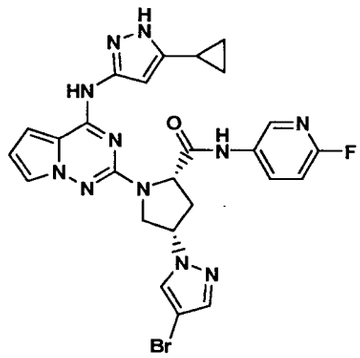
(2S,4S)-4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00391] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (75.0 mg, 0.196 mmol) and 4-chloropyrazole (68.6 mg, 0.666 mmol) is converted to the title compound of Example **302** (29.0 mg, 27 %), obtained as a solid; MS: 548, 550 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.421 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 18.07 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.29 (brs, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.29 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.22-4.16 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H).

EXAMPLE 303

(2S,4S)-4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

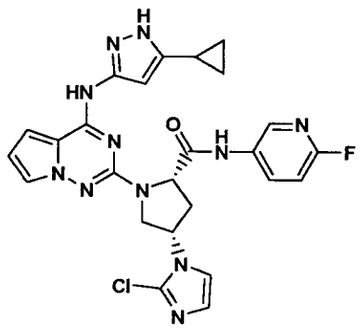


[00392] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (61.9 mg, 0.162 mmol) and 4-bromopyrazole (81.6 mg, 0.555 mmol) is converted to the title compound of Example **303** (29.7 mg, 31 %), obtained as a solid; MS: 592, 594 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.42 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 18.16 min; 500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.232-4.17 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.63-0.57 (m, 1H).

EXAMPLE 304

(2S,4S)-4-(2-chloro-1H-imidazol-1-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-

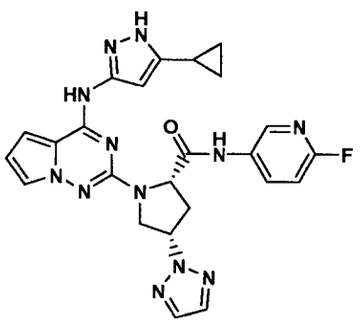
carboxamide



[00393] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (61.9 mg, 0.162 mmol) and 2-chloroimidazole (57.0 mg, 0.5515 mmol) is converted to the title compound of Example **304** (14.0 mg, 16 %), obtained as a solid; MS: 548, 550 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.18 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.16 min.

EXAMPLE 305

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

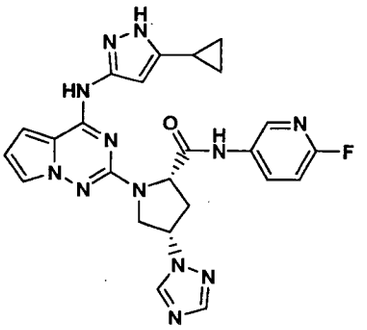


[00394] Using a procedure related to that of Example **298**, the compound of Example **297** (59.4 mg, 0.155 mmol) and 1*H*-1,2,3-triazole (50.4 mg, 0.73 mmol) is converted to a mixture of major [4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl); 36.3 mg; 54%] and minor [(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl); 17.3 mg; 26%] triazole methyl ester regioisomers, which are separated by preparative HPLC (using 25 % solvent B to 95 % solvent B over 11 min). The desired fractions containing the products (ret t = 7.59 min, minor isomer; ret t = 8.90 min, major isomer) are processed to their corresponding free bases, using

Waters Oasis® MCX Extraction Cartridges, following the general method described above. The major isomer (32.0 mg, 0.074 mmol) is then converted to the title compound of Example **305** using a procedure related to Example **254** (29.0 mg, 76 %), obtained as a solid; MS: 515 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.26 min.; HPLC (Method A) ret. t. = 10.22 min.

EXAMPLE 306

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

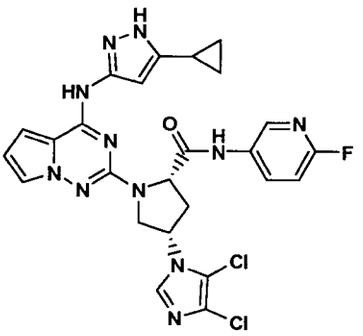


[00395] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (64.5 mg, 0.168 mmol) and 1,2,4-triazole (53.1 mg, 0.769 mmol) is converted to the title compound of Example **306** (29.7 mg, 44 %), obtained as a solid; MS: 515 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.12 min.; HPLC (Method) ret. t. = 8.85 min.

EXAMPLE 307

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(4,5-dichloro-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-

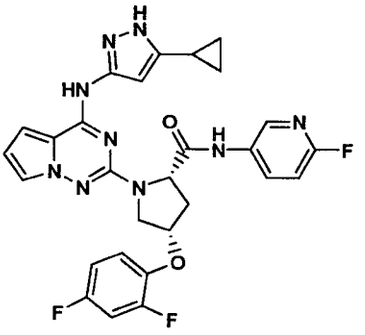
carboxamide



[00396] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (102.0 mg, 0.266 mmol) and 4,5-dichloroimidazole (184.0 mg, 1.343 mmol) is converted to the title compound of Example **307** (21.9 mg, 14 %), obtained as a solid; MS: 582, 584 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.58 min.; HPLC (Method C but with a 30 min rather than a 20 min gradient) ret. t. = 17.20 min.

EXAMPLE 308

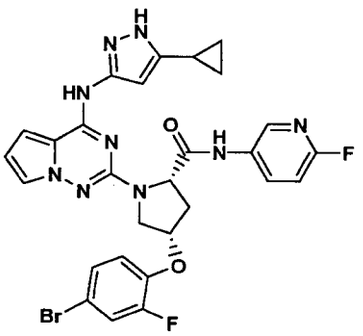
(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(2,4-difluorophenoxy)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00397] Using procedures related to those of Example **298** and Example **254**, the compound of Example **297** (204.0 mg, 0.532 mmol) and 2,4-difluorophenol (150 µlit, 1.57 mmol) is converted to the title compound of Example **307** (38.7 mg, 19 %), obtained as a solid; MS: 576 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.75 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 19.94 min.

EXAMPLE 309

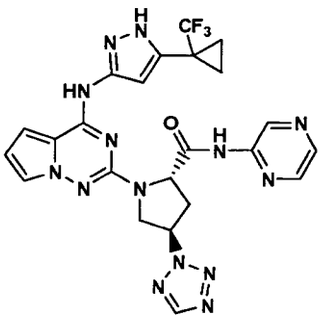
(2S,4S)-4-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00398] Using the procedure related to Example **298**, the compound of Example **217** (39.8 mg, 0.860 mmol) and 4-bromo-2-fluorophenol (35 µlit, 0.320 mmol) is converted to the title compound of Example **309** (24.0 mg, 44 %), obtained as a solid; MS: 636, 638 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.85 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 21.35 min.

EXAMPLE 310

(2S,4R)-N-(pyrazin-2-yl)-4-(2H-tetrazol-2-yl)-1-(4-(5-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

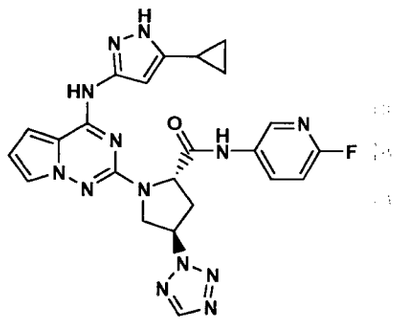


[00399] Using the procedure related to Example **298**, the compound of Example **280** (48.2 mg, 0.094 mmol) and 1*H*-tetrazole (46.8 mg, 0.667 mmol) is converted to the title compound of Example **310** (7.3 mg, 13.7 %), obtained as a solid; MS: 567

$(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.45 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 25.18 min.

EXAMPLE 311

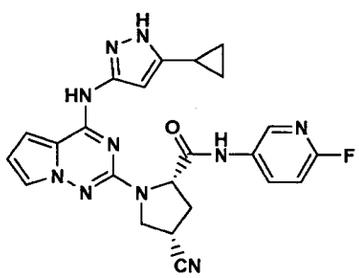
(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(2H-tetrazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



[00400] Using the procedure related to Example **298**, the compound of Example **208** (30.0 mg, 0.065 mmol) and 1*H*-tetrazole (38.0 mg, 0.542 mmol) is converted to the title compound of Example **311** (15.8 mg, 47.4 %), obtained as a solid; MS: 516 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.20 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 16.38 min.

EXAMPLE 312

(2S,4S)-4-cyano-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

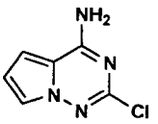


[00401] Using (2S,4S)-4-cyanopyrrolidine-2-carboxylic acid , trifluoroacetic acid salt (made by standard hydrolysis of its corresponding methyl ester, see J. Med. Chem., 1988, 31, 875-885) and the compound from Example 1C, and following

procedures related to those described in Examples **252** and **271**, the title compound is obtained as a solid; MS: 473 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.00 min.; HPLC (Method A but with a 30 min rather than a 15 min gradient) ret. t. = 15.47 min.

EXAMPLE 313

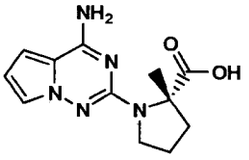
2-chloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



[00402] To a suspension of the compound from Example **1B**, (2.83 g, 15.1 mmol) in isopropyl alcohol (50 mL) is added 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (13.0 mL, 61.6 mmol) followed by N, N-diisopropylethylamine (2.8 mL, 16.1 mmol). The reaction mixture is stirred at rt for 2.5 h, during which time a solid precipitates out. The mixture is cooled to -20 C for 45 min, filtered, and washed with cold isopropyl alcohol (30 mL). After drying *in vacuo* overnight, 2.43 g (95%) of the pure title compound is obtained as a solid; MS: 169, 171 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.65 min.; 500 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.58-7.54 (m, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.98-5.71 (brs, 2H).

EXAMPLE 314

(S)-1-(4-aminopyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid

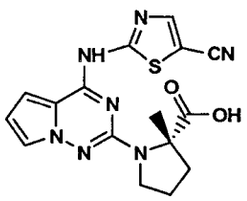


[00403] To a flame dried 100 mL pressure bottle under nitrogen is added (S)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (4.98 g, 38.6 mmol), potassium *tert*-butoxide (4.28 g, 38.1 mmol), and 11 mL of anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP). N,N-diisopropylethylamine (1.60 mL, 9.2 mmol) is then added and the resulting suspension is flushed with nitrogen, magnetically stirred, and sonnicated until almost all solids have dissolved. The compound from Example **313** (900.0 mg, 5.32 mmol)

is then added, the resulting solution is flushed with nitrogen, and heated to 155 °C for 63 h. The reaction is cooled to rt, treated with 1 N aqueous HCl (42.0 mL), partially concentrated *in vacuo*, and then purified by preparative HPLC (using 12 % solvent B to 80 % solvent B over 10 min). The desired fractions containing the product are concentrated to give 1.05 g (52 %) of the title compound as a solid (TFA salt): MS: 262 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.74 min; 500 MHz ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.52-7.49 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.21 (m, 3H), 1.73 (s, 3H).

EXAMPLE 315

(S)-1-(4-(5-cyanothiazol-2-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid

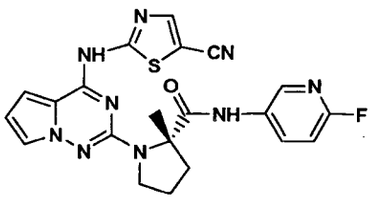


[00404] The compound from Example **314** (201.7 mg, 0.538 mmol) is dissolved in anhydrous THF (4.0 mL) and treated under nitrogen with stirring with sodium hydride (109.0 mg, 4.54 mmol). The reaction mixture is stirred at rt for 10 min and 2-chloro-5-cyanothiazole (127.0 mg, 0.878 mmol) is added. After 17.5 h at rt, additional sodium hydride (282 mg, 11.8 mmol) and 2-chloro-5-cyanothiazole (165.0 mg, 1.14 mmol) is added and the mixture is stirred at rt for 5 h. The reaction is cooled to rt, treated with a cold solution of trifluoroacetic acid (800 μlit) in methanol (8 mL), and then purified by preparative HPLC (using 15 % solvent B to 100 % solvent B over 10 min). The desired fractions containing the product are concentrated to give 107 mg (41 %) of the title compound as a solid (TFA salt) which is used directly as described below: MS: 370 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 1.86 min.

EXAMPLE 316

(S)-1-(4-(5-cyanothiazol-2-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-

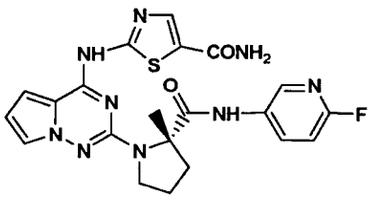
fluoropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide



[00405] The compound from Example **315** (46.6 mg, 0.096 mmol) is converted to the title compound of Example **316** (20 mg, 36%, TFA salt), using a procedure similar to that described in Example **271**, except DMSO is used as the solvent instead of NMP and the preparative HPLC fractions are concentrated *in vacuo*: MS: 464 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.84 min.

EXAMPLE 317

(S)-2-(2-(2-(6-fluoropyridin-3-ylcarbamoyl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide

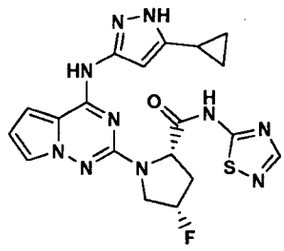


[00406] A magnetically stirred solution of the compound from Example **316** (20 mg, 0.035 mmol in DMSO (3 mL) is treated sequentially with 10 N aqueous sodium hydroxide (200 µlit), 30% hydrogen peroxide (200 µlit), water (400 µlit), and additional 30% hydrogen peroxide (200 µlit). The mixture is heated at 60 °C for 15 min, cooled, treated with a solution of glacial acetic acid (160 mg) in methanol (5 mL), and then purified by preparative HPLC (using 16 % solvent B to 100 % solvent B over 10 min). The desired fractions containing the product are concentrated to give 7.7 mg (37 %) of the title compound as a solid (TFA salt): MS: 482 $(M+H)^+$, LC/MS ret. t = 2.43 min; HPLC (Method F) ret. t. = 14.25 min.

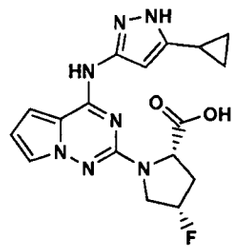
EXAMPLE 318

(2*S*,4*S*)-1-(4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-

yl)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

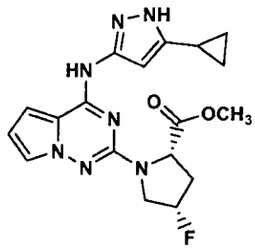


318A. (2*S*,4*S*)-1-(4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid



[00407] (2*S*,4*S*)-4-Fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride (3.39 g, 20.0 mmol) was suspended in NMP (25 mL) to which was added 5 M NaOH (4.00 mL, 20.0 mmol), followed by DIPEA (1.92 mL, 11.0 mmol) and 2-chloro-*N*-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (1.37 g, 5.00 mmol). The reaction mixture was heated to 135 °C for 3 d, and then cooled to room temperature. The reaction was diluted with water (500 mL) and washed with EtOAc (2 × 250 mL). The organic layers were discarded, and the aqueous layer was adjusted to pH 2–3 with 1 N HCl and extracted with EtOAc (2 × 250 mL). The combined extracts were washed with brine (250 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was shaken vigorously with water (500 mL), and a precipitate was removed by vacuum filtration. The solids were again vigorously shaken with water (150 mL) and dried via vacuum filtration to afford slightly impure **318A** (974 mg, 52%). **318A** had an analytical HPLC retention time = 1.73 min (Waters XBridge 4.6 × 50 mm, 5–95% aqueous acetonitrile over 5 min containing 10 mM ammonium acetate) and a LC/MS $M^+ + 1 = 372$.

318B. (2*S*,4*S*)-Methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylate



[00408] Slightly impure (2*S*,4*S*)-1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (900 mg, approx. 2.19 mmol) was dissolved in MeOH (22 mL) and cooled to 0 °C. Acetyl chloride (1.56 mL, 21.9 mmol) was added, and the reaction was stirred at 0 °C for several minutes before warming to room temperature. After 16 h, the reaction was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with EtOAc (300 mL) and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (300 mL), water (300 mL) and brine (150 mL). The organics were dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The compound was purified by silica gel flash chromatography (0–50% 90:10:1 [CH_2Cl_2/MeOH/conc NH_4OH]/CH_2Cl_2) to give **318B** (564 mg, 66%). **318B** had an analytical HPLC retention time = 1.93 min (Waters XBridge 4.6 × 50 mm, 5–95% aqueous acetonitrile over 5 min containing 10 mM ammonium acetate) and a LC/MS $M^+ + 1 = 386$.

318C. (2*S*,4*S*)-1-(4-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide

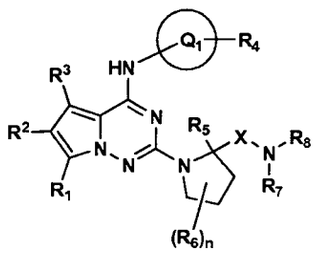
[00409] 1,2,4-Thiadiazol-5-amine (656 mg, 6.49 mmol) was dissolved in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) and cooled in an ice bath. Methylmagnesium bromide (3.0 M in diethyl ether, 2.16 mL, 6.49 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred for 20 min. The reaction was warmed to room temperature, and (2*S*,4*S*)-methyl 1-(4-(5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxylate (250 mg, 0.649 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 80 °C for 16 h then cooled to room temperature. Water (200

mL) was added, and the reaction was extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried ($MgSO_4$), filtrered, and concentrated *in vacuo*. Recrystalization from MeOH gave the title compound (90 mg, 30%), which had an analytical HPLC retention time = 3.02 min (Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm, 10–90% aqueous MeOH over 5 min containing 0.1% TFA) and a LC/MS $M^+ + 1 = 455$.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of the formula I



I

(I)

wherein:

Q^1 is aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

X is C=O, C=S, C=NR^9 or CH_2;

R^1, R^2, and R^3 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido, cyano, sulfonamido, substituted sulfonamido, alkylsulfone, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, disubstituted amino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, substituted carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl or alkylcarbonyl;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl,

alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heterolakenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

R^5 is hydrogen, halogen, cyano, alkyl or substituted alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkylidene, substituted alkylidene, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

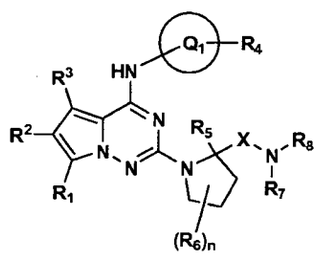
when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O) or alkylidene group (C=CHR^9);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, or substituted heteroalkynyl or R^7 and R^8 may be taken together to form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

R^9 is hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

2. The compound according to claim 1 of the formula



I

(I)

wherein:

Q^1 is heteroaryl or substituted heteroaryl;

X is C=O, C=S, C=NR^9 or CH_2;

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted

alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido, cyano, sulfonamido, substituted sulfonamido, alkylsulfone, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, disubstituted amino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, substituted carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl or alkylcarbonyl;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heterolakenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino, or alkylaminocarbonyl;

R^5 is hydrogen, halogen, cyano, alkyl or substituted alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkylidene, substituted alkylidene, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy,

carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino or alkylaminocarbonyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

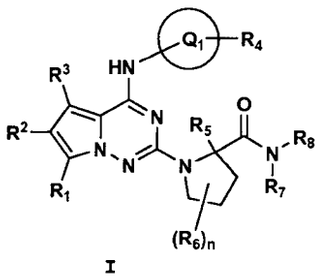
when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O) or alkylidene group (C=CHR^9);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, or substituted heteroalkynyl or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

R^9 is hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

3. The compound according to claim 2



I

(I)

wherein:

Q^1 is pyrazole or imidazole,

R^1 and R^2 are independently, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido, cyano, sulfonamido, substituted sulfonamido, alkylsulfone, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, disubstituted amino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, substituted carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl or alkylcarbonyl;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, amide, substituted amide, cycloalkyl or substituted cycloalkyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or substituted lower alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkylidene, substituted alkylidene, hydroxy, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, aryloxy, arylalkyl, arylalkyloxy, alkanoyl, substituted alkanoyl, alkanoyloxy, amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, hydroxyalkyl, disubstituted amino, amide, substituted amide, carbamate, substituted carbamate, ureido, cyano, sulfonamide, substituted sulfonamide, alkylsulfone, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkoxy, nitro, thio, thioalkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, carbamoyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroaryloxy, arylheteroaryl,

arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, heterocycle, substituted heterocycle, alkylcarbonyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, substituted heteroalkynyl, arylamino, arylalkylamino, alkanoylamino, aroylamino, arylalkanoylamino, arylthio, arylalkylthio, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, arylcarbonylamino or alkylaminocarbonyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

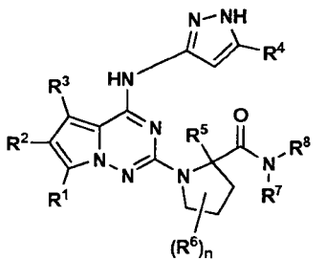
when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O) or alkylidene group (C=CHR^9);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, heteroalkynyl, or substituted heteroalkynyl or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

4. A compound of the formula II



(II)

wherein:

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido or cyano;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, amide, substituted amide, cycloalkyl or substituted cycloalkyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or substituted lower alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl or carbonyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3 – 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

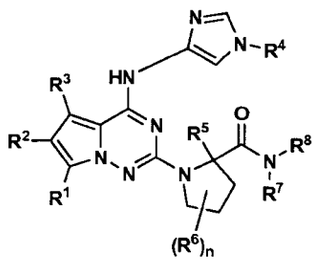
when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O);

R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted

heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

5. A compound of the formula III



(III)

wherein:

R^1 and R^2 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, amino, substituted amino, aminoalkyl, substituted aminoalkyl, alkylamino, substituted alkylamino, amide, substituted amide, carbamate, ureido or cyano;

R^3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or halogen;

R^4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, amide, substituted amide, cycloalkyl or substituted cycloalkyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, or substituted lower alkyl;

R^6 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, substituted alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, oxo, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl or carbonyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

when n = 2 and R^6 are geminal substituents they may together form an optionally substituted 3–6 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2 and R^6 are 1,2-cis substituents, they may together form an optionally substituted 3–6 membered fused saturated carbocyclic or heterocyclic ring; or

when n = 2, and R^6 are 1,3-cis substituents they may together form an optionally substituted 1–4 membered alkyl or heteroalkyl bridge; or

when there are two R^6 on the same carbon, they may together form a carbonyl (C=O);

R^7 and R^8 are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroalkyl, substituted heteroalkyl, heteroalkenyl, substituted heteroalkenyl, or R^7 and R^8 taken together may form an optionally substituted monocyclic 4-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic 7-12 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring;

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

6. A compound accrding to Claim 1 comprising

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-cyclopropylpiperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(5-methylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methyl-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-(4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)-2,4,4-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-3-(2-(2-methyl-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)-1H-pyrazole-5-carboxamide,

(S)-1-(4-(5-(1-methylcyclopropyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-(cyclopropylmethyl)piperidin-3-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(6-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoropyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4R)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-fluoro-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-N-(4-chloropyridin-3-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(3-methylisothiazol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxy-N-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide, and

(2S,4S)-N-(5-chlorothiazol-2-yl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof.

7. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of claim 2 and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of claim 3 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of claim 4 and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds according to claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more other anti-cancer or cytotoxic agents.

12. Use of a therapeutically effective amount of one or more compounds according to claim 1 for the manufacture of a medicament for treating a proliferative disease in a mammalian species in need thereof.

13. The use of claim 12 wherein the proliferative disease is selected from the group consisting of cancer, psoriasis and rheumatoid arthritis.

14. The use of claim 13 wherein the proliferative disease is cancer.

15. The use of claim 14 wherein the cancer is selected from the group consisting of carcinoma of the prostate, pancreatic ductal adreno-carcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas and thyroid, neuroblastoma, glioblastoma, medulloblastoma and melanoma, multiple myeloma, and acute myelogenous leukemia (AML).

16. The use of claim 15, wherein further a therapeutically effective amount of one or more other anti-cancer or cytotoxic agents in combination with one or more compound according to claim 1 is to be administered to a mammal in need thereof,.

17. Use of a therapeutically effective amount of one or more compounds according to claim 1 for the manufacture of a medicament for treating Alzheimer's Disease in a mammal in need thereof.

18. Use of a therapeutically effective amount of one or more compounds according to claim 1 for the manufacture of a medicament for modulating protein kinase activity in a mammal in need thereof.

19. The use of claim 18 wherein said protein kinase comprises one or more protein serine/threonine kinase or one or more protein tyrosine kinase.

20. The use of claim 19 wherein said protein kinase comprises one or more protein tyrosine kinase.

21. The use of claim 20 wherein said protein tyrosine kinase is selected from the group consisting of one or more CDK2/cyclin E; Flt-3; Fak; GSK-3β; IGF-1R; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRβ; PKCα; Src, TrkA; TrkB; VEGFR-1;VEGFR-2 and VEGFR-3.

22. The use of claim 21 wherein said protein tyrosine kinase is IGF-1R.

23. Use of a therapeutically effective amount of one or more compounds according to claim 1 for the manufacture of a medicament for treating a protein kinase (PK) related disorder in a mammal in need thereof.

24. The use of claim 23 wherein the PK related disorder is an IGF-1R related disorder selected from the group consisting of cancer, diabetes, an autoimmune disease, a hyperproliferation disorder, aging, acromegaly and Crohn's disease.

25. The use of claim 24 wherein the IGF-1R related disorder is cancer.

26. The use of claim 25 wherein the cancer is selected from the group consisting of carcinoma of the prostate, pancreatic ductal adreno-carcinoma, breast, colon, lung, ovary, pancreas and thyroid, neuroblastoma, glioblastoma,

- 000255

INHIBIDORES DE PIRROLOTRIAZINA CINASA

Campo de la Invención

La invención se refiere a compuestos de pirrolotriazina novedosos que son útiles como agentes anticancerígeno. Esta invención también se refiere a un método para usar los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otras y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes de la Invención

La invención se refiere a compuestos los cuales inhiben las enzimas de tirosina cinasa, composiciones las cuales contienen compuestos que inhiben la tirosina cinasa y métodos de uso de inhibidores de las enzimas de tirosina cinasa para tratar enfermedades las cuales se caracterizan por una sobre-expresión o sobre-regulación de la actividad de tirosina cinasa tales como cáncer, diabetes, restenosis, arteriosclerosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedades angiogénicas y trastornos inmunitarios (Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. Anti-Cancer Drug Design (1994), 9: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. Cell Growth Differ (1997) 8: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.;

099256

Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. Drug Discovery Today (1997) 2: 50-63; todas las cuales se incorporan para referencia).

La tirosina cinasa juega un papel crítico en la transducción de señal para varias funciones celulares incluyendo proliferación celular, carcinogénesis, apoptosis, y diferenciación celular. Los inhibidores de estas enzimas son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades proliferativas las cuales dependen de estas enzimas. La fuerte evidencia epidemiológica sugiere que la sobre-expresión o activación del receptor de proteína de tirosina cinasa que lleva a una señalización mitogénica constitutiva es un factor importante en una variedad de malignidades humanas. Las tirosinas cinasas que están implicadas en estos procesos incluyen Abl, CDK's, EGF, EMT, FGF, FAK, Flk-1/KDR, Flt-3, GSK-3, GSKbeta-3, HER-2, IGF-1R, IR, Jak2, LCK, MET, PDGF, Src, Tie-2, TrkA, TrkB y VEGF. Por lo tanto, hay una necesidad actual para investigar compuestos novedosos que puedan usarse para regular o inhibir las enzimas de tirosina cinasa.

Breve Descripción de la Invención

La invención se dirige a compuestos que tienen la fórmula I que inhiben las enzimas de tirosina cinasa para el

tratamiento de cáncer.

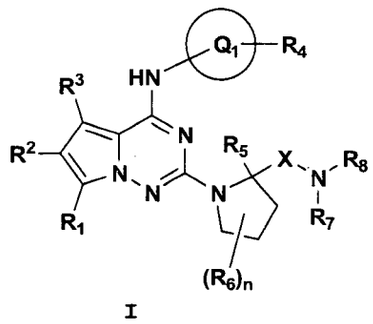
Adicionalmente, la invención se dirige a métodos para tratar una condición asociada con uno o más inhibidores de tirosina cinasa que comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más de otros agentes anticancerígenos.

La invención también proporciona métodos para tratar el cáncer usando los compuestos de la invención ya sea solos o junto con uno o más de otros agentes anticancerígenos.

Descripción Detallada de la Invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos.

De conformidad con la invención, se describen compuestos de la fórmula I



I

(I)

en donde:

-001 255

Q^1 es arilo, arilo substituido, heteroarilo o heteroarilo substituido;

X es C=O, C=S, $C=NR^9$ ó CH_2;

R^1, R^2, y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido substituido, alquilsulfona, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, diamino substituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, carbamoilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, o alquilcarbonilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo

substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquilideno, alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido,

hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

261

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando hay dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno ($C=CHR^9$); y

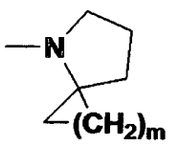
R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, o heteroalquinilo substituido o R^7 y R^8 pueden juntos formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

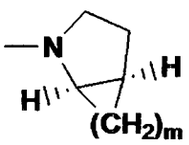
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de las estructuras

contempladas para R^6 cuando n=2 (como se define arriba), incluyen los siguientes:



m=1,2,3,4

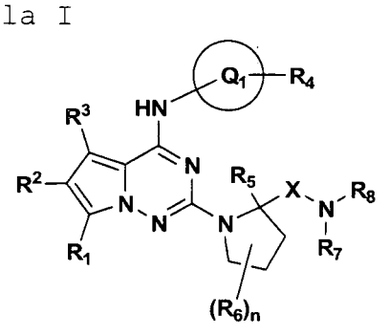


m=1,2,3,4

m=1,2,3,4

Y= C, O, N (heteropuente)

En otro aspecto de la invención, se describen los compuestos de la fórmula I



I

(I)

en donde:

Q^1 es heteroarilo o heteroarilo substituido;

X es C=O, C=S, $C=NR^9$ o CH_2;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido substituido, alquilsulfona, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio,

006263

diamino substituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, carbamoilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, o alquilcarbonilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido,

alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo substituido;

R^6 es independientemente, alquilo, alquilo substituido, alquilideno alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo,

- 380265

arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno ($C=CHR^9$); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo,

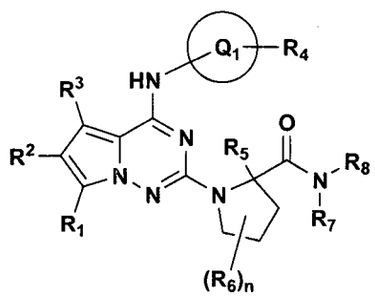
- 000266

alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, o heteroalquinilo substituido o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención, se describen los compuestos de la fórmula I



I

(I)

en donde:

Q^1 es pirazol o imidazol;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo,

086267

alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido substituido, alquilsulfona, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, diamino substituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, carbamoilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, o alquilcarbonilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, hidrógeno, alquilo substituido, amida, amida substituida, cicloalquilo o cicloalquilo substituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior substituido;

R^6 es independientemente, alquilo, alquilo substituido, alquilideno alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato

substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis,

juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

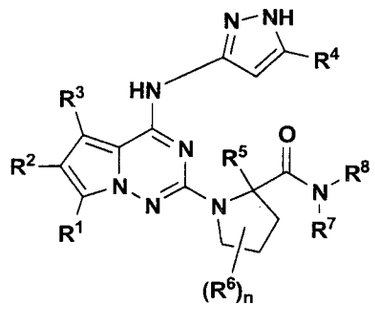
cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno ($C=CHR^9$); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, o heteroalquinilo substituido o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se describen los compuestos de la fórmula II



(II)

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido o ciano;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, amida, amida substituida, cicloalquilo o cicloalquilo substituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo substituido o carbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

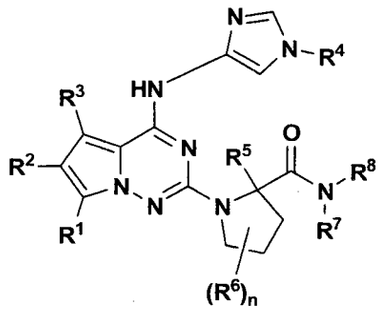
cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo (C=O); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

o una sal, tautómero o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Todavía en otro aspecto de la invención, se describen los compuestos de la fórmula III



(III)

en donde:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido o ciano;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, amida, amida substituida, cicloalquilo o cicloalquilo substituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido,

halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo substituido o carbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo (C=O); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o

heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los siguientes:

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-

ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-

metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-3-(2-(2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-

f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida, y

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En aspectos adicionales de la invención, estos describen un método para modular la actividad de proteína cinasa la cual comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es aquel en el cual la proteína cinasa comprende una o más proteínas de serina/treonina cinasa o una o más proteínas de tirosina cinasa.

Adicionalmente, este es un aspecto de la invención en el que la proteína de tirosina cinasa se selecciona del grupo que consiste de uno o más CDK2/ciclinas E; Flt-3; Fak; GSK-3β; IGF-1R; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRβ; PKCα; Src, TrkA; TrkB; VEGFR-1; VEGFR-2; VEGFR-3.

Otro aspecto de la invención en el cual la proteína de tirosina cinasa es IGF-1R.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con la proteína cinasa (PK) en un mamífero que necesite del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad

00279

terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente.

Todavía en otro aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con PK es un trastorno relacionado con IGF-1R seleccionado del grupo que consiste de cáncer, diabetes, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno de hiperproliferación, envejecimiento, acromegalia y enfermedad de Crohn.

Los métodos para tratar o prevenir cánceres seleccionados del grupo que consiste de carcinoma de próstata, adreno-carcinoma pancreático ductal, mama, colón, pulmón, ovario, páncreas y tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielogena aguda (AML) y también parte de la invención.

DEFINICIONES

Las siguientes son definiciones de los términos que pueden usarse en la especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente aplica un grupo o término a través de la especificación individualmente o como parte del otro grupo, al menos de que se indica que otra manera.

El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos no substituidos de cadena recta o ramificada de

1 hasta 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 hasta 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo substituido de 1 hasta 4 átomos de carbono.

El término "alquilo substituido" se refiere a un grupo alquilo substituido por, por ejemplo, uno hasta cuatro substituyentes, tales como, halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disubstituidas en las cuales los 2 substituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino substituido, arilamino substituido, aralcanoilamino substituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo, SO_2NH_2, sulfanamido substituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo, $CONH_2$, carbamilo substituido por ejemplo, CONHalquilo, CONHarilo, CONHarilalquilo o casos en donde estos son dos substituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo, arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo substituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y

182281

heterociclilo substituido. En donde como se anota arriba, en donde el substituyente es substituido además será con alquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 hasta 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede ser substituido.

Los términos "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfinilo", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalquenilo", o "arilalquilsulfonilo" se refieren a un arilo o enlace de arilo substituido a un oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxi; un sulfinilo; un heteroarilo o heteroarilo substituido; un alquiltio; un carbonilo; un alquenilo; o un alquilsulfonilo, respectivamente.

El término "arilsulfonilaminocarbonilo" se refiere a un arilsulfonilo enlazado a un aminocarbonilo.

Los términos "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo" o "ariloxiarilo" se refieren a un ariloxi enlazado a un alquilo o alquilo substituido; un carbonilo; o un arilo o arilo

substituido, respectivamente.

El término "arilalquilo" se refiere a un alquilo o alquilo substituido en el cual al menos uno de los átomos de hidrógeno se enlaza a al menos uno de los átomos de carbono reemplazados con un arilo o arilo substituido. Lo arialquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobencilo, y 2-naftofeniletan-1-ilo.

El término "arilalquiloxi" se refiere a un arilalquilo enlazado a través de una ligadura de oxígeno (-O-arilalquilo).

El término "arilo substituido" se refiere a un grupo arilo substituido por, por ejemplo, uno hasta cuatro substituyentes tales como alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfúrico, alquisulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El substituyente puede ser además substituido por hidroxi, halo,

490283

alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo o arilalquilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente substituido por ejemplo, el cual es un monocíclico de 4 hasta 7 miembros, bicíclico de 7 hasta 11 miembros, o sistema de anillo tricíclico de 10 hasta 15 miembros, el cual tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono, por ejemplo, piridina, tetrazol, indazol.

El término "alquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena recta o ramificada de 2 hasta 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 hasta 15 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 hasta 8 átomos de carbono, que tienen uno hasta cuatro enlaces dobles.

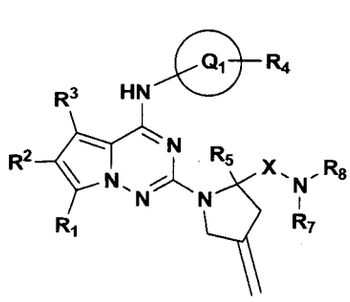
El término "alquenilo substituido" se refiere a un grupo alquenilo substituido por, por ejemplo, uno hasta dos substituyentes, tales como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo substituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena recta o ramificada de 2 hasta 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 hasta 15 átomos de

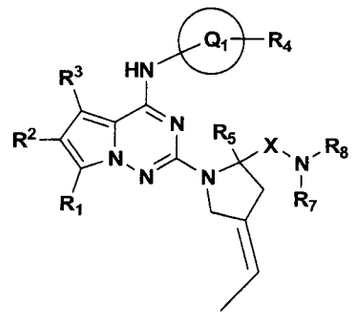
carbono, y más preferiblemente 2 hasta 8 átomos de carbono, que tienen uno hasta cuatro enlaces triples.

El término "alquinilo substituido" se refiere a un grupo alquinilo substituido por, por ejemplo, un substituyente, tal como, halo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo substituido, guanidino y heterociclilo, por ejemplo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.

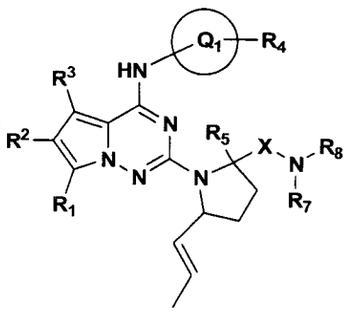
Un grupo "alquilideno" se refiere a un grupo alquileno que consiste de al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Los substituyentes en este grupo incluyen aquellos en la definición de "alquilo substituido". Lo siguiente ilustra además la diferencia entre "aquilideno" y "alquileno":



1



2



3

Las primeras dos estructuras ilustran un

080285

alquilideno mientras el tercero ilustra un alquileno.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente substituido, preferiblemente contiene 1 hasta 3 anillos y 3 hasta 7 carbonos por anillo los cuales pueden además fusionarse con un anillo carbocíclico C_3-C_7 no saturado. Los grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los substituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo como se describe arriba, o uno o más grupos descritos arriba como substituyentes alquilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático completamente saturado o no saturado opcionalmente substituido, por ejemplo, el cual es un monocíclico de 4 hasta 7 miembros, bicíclico de 7 hasta 11 miembros, o sistema de anillo tricíclico de 10 hasta 15 miembros, el cual tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico contiene un heteroátomo que puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno pueden también opcionalmente cuaternizarse. El

290286

grupo heterocíclico puede enlazarse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, homopiperazinilo, 2-oxohomopiperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamofolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, y triazolilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-oxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo] o furo[2,3-

b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, sulfona de dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

Los substituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo o arilalquilo como se describe arriba o uno o más grupos descritos arriba como substituyentes alquilo.

También se incluyen heterocíclilos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

El término "anillo carbocíclico" o "carbocíclico" se refiere a anillos de hidrocarburo mono o bicíclicos, parcialmente saturados o insaturado, estables, saturado que contienen 3-12 átomos. Particularmente, estos incluyen un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, dihidroindenilo y tetrahidronaftilo. El término "opcionalmente substituido"

como se refiere a un "anillo carbocíclico" o "carbocíclico" en la presente que incida que el anillo carbocíclico puede sustituir a uno o más anillos substituidos por uno o más grupo independientemente seleccionados de alquilo (preferiblemente alquilo inferior), alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferiblemente a alquilamino inferior), dialquilamino (preferiblemente a di[inferior]alquilamino), ciano, halo, haloalquilo (preferiblemente trifluorometilo), alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferiblemente alquilamido inferior), alcoxialquilo (preferiblemente un alcoxi [inferior]alquilo inferior), alcoxicarbonilo (preferiblemente un alcoxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxi (preferiblemente un alquilcarboniloxi inferior) y arilo (preferiblemente fenilo), el arilo es opcionalmente substituido por grupos de halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "alquilsulfona" se refiere a $-R^kS(=O)_2R^k$, en donde R^k es un alquilo o alquilo substituido.

El término "oxo" se refiere al radical divalente =O.

El término "carbamato" se refiere al grupo $-OC(=O)NH_2$.

056289

El término "amida" se refiere al grupo $-C(=O)NH_2$.

El término "sulfonamida" se refiere al grupo $-SO_2NH_2$.

Los términos "amida substituida", "sulfonamida substituida", o "carbamato substituido" se refiere a una amida, sulfonamida, o carbamato, respectivamente, que tiene al menos un hidrógeno reemplazado con un grupo elegido de alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, cicloalquilo, y cicloalquilo substituido.

Una amida substituida, por ejemplo, se refiere al grupo $-C(=O)NR^mR^n$ en donde R^m y R^n son independientemente seleccionados de H, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, cicloalquilo, y cicloalquilo substituido, proporcionando al menos uno de R^m o R^n es una porción substituida.

Una sulfonamida substituida, por ejemplo, se refiere al grupo $-SO_2NR^oR^p$ en donde R^o y R^p son independientemente seleccionados de alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, cicloalquilo, y cicloalquilo substituido, proporcionando al menos uno de R^o o R^p es una porción substituida.

Un carbamato substituido, por ejemplo, se refiere al grupo $-OC(=O)NR^qR^r$ en donde R^q y R^r son independientemente seleccionados de alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, cicloalquilo, y cicloalquilo

substituido, proporcionando al menos uno de R^q o R^r es una porción substituida.

El término "ureido" se refiere al grupo -$NHC(=O)NH_2$.

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

Los términos "cicloalquilalquilo" o "cicloalquilalcoxi" se refieren a cicloalquilo o cicloalquilo substituido enlazado a un alquilo o alquilo substituido; o un alcoxi, respectivamente.

El término "nitro" se refiere al grupo -$N(O)_2$.

El término "tio" se refiere al grupo -SH.

El término "alquiltio" se refiere al grupo -SR^s en donde R^s es un alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, o cicloalquilo substituido.

El término "tioalquilo" se refiere al grupo -R^tS en donde R^t es un alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, o cicloalquilo substituido.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo -$S(=O)_2R^u$ en donde R^u es un alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, o cicloalquilo substituido.

El término "alquilsulfinilo" se refiere al grupo -$S(=O)R^v$ en donde R^v es un alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, o cicloalquilo substituido.

El término "carboxi" se refiere al grupo -C(=O)OH.

Los términos "carboxialcoxi" o

"alcoxicarboniloalcoxi" se refieren a un carboxi, o un alcoxicarbonilo, respectivamente, enlazado a un alcoxi.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)OR^w en donde R^w es un alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, o heteroarilo substituido.

El término "arilalcoxicarbonilo" se refiere a un arilo o arilo substituido enlazado a un alcoxicarbonilo.

Los términos "alquilcarboniloxi" o "arilcarboniloxi" se refieren al grupo -OC(=O)R^x, en donde R^x es un alquilo o alquilo substituido, o un arilo o arilo substituido, respectivamente.

El término "carbamoilo" se refiere a grupos -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR^x, y/o -OC(=O)NR^yR^z, en donde R^y y R^z son independientemente seleccionados de alquilo y alquilo substituido.

El grupo -NR^6(C=O)R^9 se refiere a un grupo en donde R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior substituido, y R^9 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alcoxi, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, arilo y arilo substituido.

El término "carbonilo" se refiere a un C(=O).

Los términos "alquilcarbonilo", "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo" "aminoalquilcarbonilo", o

292

"arilaminocarbonilo" se refieren a un alquilo o alquilo substituido; un amino; un alquilamino o alquilamino substituido; un aminoalquilo o aminoalquilo substituido; o un arilamino, respectivamente, enlazado a un carbonilo.

Los términos "aminocarbonilarilo" o "aminocarbonilalquilo" se refieren a un aminocarbonilo enlazado a un arilo o arilo substituido; o un alquilo o alquilo substituido, respectivamente.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo $S(=O)_2$.

El término "sulfinilo" se refiere a un $S(=O)$.

El término "carboxialquilo" se refiere a un alquilo o alquilo substituido enlazado a un carboxi.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales las cuales también están dentro del alcance de esta invención. Las sales farmacéuticamente aceptables (esto es, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) se prefieren, aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en aislar o purificar los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales pueden formarse como se conoce por aquellos de habilidad en la técnica.

060293

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen aquellas formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Tales sales pueden formarse como se conoce por aquellos de habilidad en la técnica.

Además, los zitteriones ("sales interiores") pueden formarse.

Todos estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, ya sea en mezcla o en forma pura y substancialmente pura. La definición de los compuestos de conformidad a la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Estos particularmente abarcan las formas racémicas y los isómeros óptimamente aislados que tienen la actividad específica. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diaestereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse de los racematos de los métodos convencionales, tales como por ejemplo, formación de sal con un ácido

000294

ópticamente activo seguido por cristalización.

Los compuestos de la fórmula I pueden también tener formas de profármacos. Ya que los profármacos se conocen por aumentar numerosas cualidades deseadas de farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, manufactura, etc.) los compuestos de la presente invención pueden liberarse en forma de profármacos. Así, la presente invención intenta cubrir los profármacos de los compuestos reivindicados en la presente, los métodos para liberar los mismos y composiciones que contienen los mismos. Los "profármacos" se pretende incluir cualquier portador de enlace covalente que libera un fármaco precursor activo de la presente invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan al modificar los grupos funcionales presenten en el compuesto en tal manera que las modificaciones se desdoblan, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo se enlazan a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, este se desdobla para formar un grupo de hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a acetato, formiato, y derivados de benzoato y alcohol y grupos funcionales amina

en los compuestos de la presente invención.

Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para los ejemplos de tales derivados de profármacos, ver:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); y

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

Se deberá además entender además que los solvatos (por ejemplo hidratos) de los compuestos de la fórmula I están dentro del alcance de la invención. Los métodos de solvación se conocen generalmente en la técnica.

De conformidad a un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un humano.

De conformidad a una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto

antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesite de tal tratamiento, el cual comprende administra al animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se define en la presente anteriormente.

El tratamiento anti-proliferativo definido en la presente anteriormente puede aplicarse como una terapia sola o puede involucrar, además del compuesto de la invención, una o más de otras substancias y/o tratamientos. Tal tratamiento puede llevarse a cabo de manera simultánea, por administración secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de esta invención pueden también ser útiles en la combinación con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Si se formula como una dosis fija, tal combinación de productos pueden emplear los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito a continuación y otro agente farmacéuticamente activo dentro se su intervalo de dosis apropiado. Los compuestos de la fórmula I pueden usarse secuencialmente con agentes y tratamientos anticancerígenos o citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando una formulación de combinación es inapropiada.

El término agente "anticancerígeno" incluye cualquier agente conocido que es útil para el tratamiento de

cáncer incluyendo los siguientes: 17α-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolido, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de matriz metalloproteinasa; inhibidores VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (Avastin®) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, y CEP-7055; los inhibidores HER1 y HER2 incluyen anticuerpos anti-HER2 (Herceptin); los inhibidores EGFR incluyen gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, y cetuximab; inhibidores Eg5, tales como SB-715992, SB-743921, y MKI-833; inhibidores pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, y GW-572016; inhibidores Src, por ejemplo, Gleevec® y dasatinib; Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifen; inhibidores MEK-1 cinasa, inhibidores cinasa MAPK, inhibidores PI3; inhibidores PDGF, tales como imatinib; agentes anti-angiogénicos y antivasculares los cuales, al interrumpir el flujo de sangre en tumores sólidos, vuelven a las células de cáncer quiescentes al privarse de su nutrición; castración, que vuelve los carcinomas dependientes de andrógeno no proliferativos; inhibidores del receptor y no receptor de

298

tirosina cinasa; inhibidores de señal de integrina; agente que activan la tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metiltiometilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatepaclitaxel, 3'-tert-butil-3'-N-tert-butiloxicarbonilo-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonilo-paclitaxel, C-4 metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17 oxabiciclo [14.1.0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabiciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos; inhibidores CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativos, epidofilotoxina, etoposido, VM-26; enzimas antineoplásticas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecan, SN-38; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatina, carboplatina y oxaliplatina; modificadores de respuesta biológicos; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas

de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas glutamina, por ejemplo, DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleótido de reductasa; inhibidores mTOR; y factores de crecimiento haemratopoyéticos.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalan, hexametil melamina, tiotepa, citarabin, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolide, derivados de piridobenzoindol, interferones, e interleucinas.

En el campo de la oncología médica es una práctica normal el uso de una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica, los otros componentes de tal tratamiento además del tratamiento antiproliferativo definido en la presente anteriormente pueden ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) agente antiangiogénicos que trabajan por mecanismos diferentes a aquellos definidos en la presente anteriormente (por ejemplo, linomida, inhibidores de integrina de la función $\alpha v\beta 3$, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno,

yodoxifeno), progestogenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemastano), antihormona, antiprogestogenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida,acetato de ciproterona), agonista LHRH y antagonistas (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de testosterona 5α-dihidroreductasa (por ejemplo, finasterido), inhibidores de farnesiltransferasa, agente anti-invesión (por ejemplo, inhibidores de mataloproteinas tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminogeno de urocinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, plaquetas derivadas del factor de crecimiento y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metrotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, citosina

301

arabinosida); antibióticos antineoplásicos intercalados (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatina, carboplatina); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, mefalan, clorambucilo, busufan, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotepa; agente antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca de tipo vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotera® (docetaxel) y agentes de microbtúbulos más nuevos tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida, y análogos de eleuterobina; inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofillotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de respuesta biológica e inhibidores de proteasoma tales como Velcade® (bortezomib).

Como se nota arriba, los compuestos de la fórmula I de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Tales compuestos de la invención se esperan que sean útiles en un amplio intervalo de estados de enfermedades incluyendo cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

Más especialmente, los compuestos de la fórmula I

son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo (pero no limitando a) los siguientes:

-carcinoma, incluyendo aquellos de la próstata, adreno-carcinoma ductal pancreático, mama, colón, pulmón, ovario, páncreas y tiroides;

-tumores del sistema central y sistema nervioso periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma y

-otros tumores, incluyendo melanoma y melanoma múltiple.

Debido al papel clave de las cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores deberían actuar como agentes citostáticos reversibles los cuales pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad en el cual las características de proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia de próstata benigna, poliposis de adenomatosis familiar, neuro-fibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis seguida de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de la fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de la actividad de tirosina cinasa, tales como tumores de la próstata, colón, cerebro, de tiroides y

pancreáticos. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas y sarcomas pediátricos. Por la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de esta invención, se reduce el desarrollo de los tumores en un hospedero mamífero.

Los compuestos de la fórmula I pueden también ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerígenas (tales como leucemia mielogenosa aguda) que pueden asociarse con trayectorias de transducción de señal operadas a través de las cinasas tales como cinasas Flt-3 (cinasa-3 de tipo Fme), Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR y IGFR.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras y suaves, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden ser preparadas de conformidad a cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores con objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente refinadas y aceptables.

Las formulaciones para uso oral pueden también

presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente de sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con un portador soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio en aceite, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de olivo.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos aceptables y solventes que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

La preparación inyectable estéril puede también ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en donde el ingrediente activo se disuelve en la fase aceitosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede primero disolverse en una mezcla de aceite de semilla de soya y lecitina. La solución aceitosa luego se introduce en agua y mezcla de glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las soluciones inyectables o microemulsiones pueden introducirse en la corriente sanguínea del paciente por inyección de bolo local. Alternativamente, esto puede ser ventajoso para administrar la solución o microemulsión de tal manera para mantener una concentración de circulación constante del compuesto presente. Con objeto de mantener tal

concentración constante, un dispositivo de liberación intravenosa continua puede utilizarse. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba intravenosa de modelo 5400 Deltec CADD-PLUS™.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de conformidad con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión que se han mencionado arriba.

Cuando un compuesto de conformidad con esta invención se administra en un sujeto humano, la dosis diaria normalmente se determinará por el médico que prescribe con la dosificación generalmente variando de conformidad con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la severidad de los síntomas del paciente.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis prescrito arriba y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de la fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con

agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación. La invención no se limita en la secuencia de administración; los compuestos de la fórmula I pueden administrarse ya sea antes o después de la administración de los agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos.

Los compuestos pueden administrarse en un intervalo de dosis de alrededor de 0.05 hasta 200 mg/kg/día, preferiblemente menos de 100 mg/kg/día, en una dosis sencilla o en 2 hasta 4 dosis divididas.

ENSAYOS BIOLOGICOS

A. Ensayo de Cinasa CDK 2/ciclina E

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido de substrato CDK2E fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de CDK2E, bacterialmente expresado, con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar

30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de reactivos en los ensayos son ATP, 30 µM; péptido FL, 1.5 µM; CDK2E, 0.2 nM; y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado, los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

B. FLT3

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido de substrato FLT3 fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de FLT3 con

substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de reactivos en los ensayos son ATP, 200 µM, péptido FL, 1.5 µM; FLT3, 4.5 nM y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

C. GSK3-β

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (substrato FL-GSK de péptido

fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35, 25mM β-glicerolfosfato y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de GSK3-b con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 30 µM; substrato FL-GSK, 1.5 µM; His-GSK3B, 2.4 nM; y DMSO, 1.6%.

D. Ensayo de Tirosina Cinasa del Receptor IGF1

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato IGF1R fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH

7.4, 10 mM $MnCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación del receptor IGF1 con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 25 µM; péptido FL, 1.5 µM; receptor IGF1, 14 nM; y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

Los compuestos descritos en la presente se probaron en el ensayo anterior. Se obtienen los siguientes resultados.

TABLA I

IC50 de cinasa IGF-1R *in vitro* (uM)

Ejemplo	Cinasa IGF1R IC_{50} (uM)
6	0.043
10	3.166
23	1.757
41	0.122
42	0.170
44	0.098
47	0.361
55	0.072
56	2.840
57	1.522
58	0.174
59	0.880
65	17.740
67	2.507
71	0.428
75	0.462
97	0.058
104	0.002
105	0.004
107	0.016
110	0.002
111	0.007
126	0.370
133	2.724
134	0.034
149	0.912
154	0.021
188	0.028
190	0.232
209	0.002
211	0.001
215	2.070
216	0.005
219	0.001
243	0.005
254	0.001
255	0.000
256	0.002
259	0.002
287	0.003
288	0.001
293	0.002

Ejemplo	Cinasa IGF1R IC_{50} (uM)
294	0.005
301	0.002
317	0.014
318	0.003

E. Ensayo de Tirosina Cinasa del Receptor de Insulina

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato InsR fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MnCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación del Receptor de Insulina con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 25µM; péptido FL, 1.5 µM; Receptor de Insulina, 14 nM; y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los

050313

compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

F. JAK2

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adicionales de 15 µl de enzima y substratos (substrato FL-JAK2 del péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35, 25mM β-glicerolfosfato y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de JAK2 activado con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 30 µM; péptido FL-JAK2, 1.5 µM; His-CDK5/p25, 2.6 nM; y DMSO, 1.6%.

- 000315

G. Ensayo de Cinasa LCK

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato LCK fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MnCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de LCK con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM de EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 3 µM; péptido FL, 1.5 µM; Lck, 1 nM; y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

H. MapKapK2

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido de substrato MK2 fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de MapKapK2 con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 1 µM; péptido FL, 1.5 µM; MapKapK2, 0.08 nM; Brij35, 0.015% y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

- 006316

I. Ensayo de ciansa Met

Las reacciones de cinasa consisten de 0.75ng de GST-Met que expresa baculovirus, 3ug poly(Glu/Tyr) (Sigma), 0.12µCi 33P γ-ATP, 1 µM ATP en 30 µl de solución amortiguadora de cinasa (20mm TRIS-Cl, 5mM MnCl2, 0.1mg/ml BSA, 0.5mM DTT). Las reacciones se incubaron durante 1h a 30°C y se detienen por la adición de ácido tricloroacético frío (TCA) hasta una concentración final de 8%. Los precipitados TCA se colectaron en placas unifiltro GF/C usando un cosechador universal Filtermate y los filtrados se cuantificaron usando un contador de escintilación líquido de 96 pozos TopCount. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a siete concentraciones, cada una por triplicado.

J. Ensayo p38alfa

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato P38a fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se

inició por la combinación de p38alfa activado con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 20 µM; péptido FL, 1.5 µM; p38alfa, 6 nM; y DMSO, 1.6%.

K. Ensayo p38beta

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato P38b fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de p38beta activado con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos

de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 20 µM; péptido FL, 1.5 µM; p38beta, 1 nM; y DMSO, 1.6%.

L. Proteína Cinasa A

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato PKA fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de Proteína Cinasa A con substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 20 µM; péptido FL, 1.5 µM, Proteína cinasa A 1 nM, y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la

concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

M. Proteína Cinasa C-alfa

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y substratos (péptido del substrato PKCa fluoresceinado y ATP) y compuestos de prueba en solución amortiguadora de ensayo (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij35 y 4 mM DTT). La reacción se inició por la combinación de Proteína cinasa C-alfa con lípidos, substratos y compuestos de prueba. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina al agregar 30 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Calibrador LabChip 3000 por separación electroforética del substrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon al comparar con las reacciones de control no de enzima por 100% de inhibición y reacciones sólo de vehículo para 0% de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 1 µM; péptido FL, 1.5 µM; Proteína cinasa C-alfa, 1 nM; y DMSO, 1.6%. Las curvas de respuesta a la

320

dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC_{50} se derivaron por análisis de regresión no lineal.

N. Ensayo de Cinasa TrkA

Las reacciones de cinasa consisten de 0.12ng de baculovirus que expresan His-TrkA, 3ug poly(Glu/Tyr) (Sigma), 0.24µCi 33P γ-ATP, 30 µM ATP en 30 µl de solución amortiguadora de cinasa (20mm MOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% Beta-Mercaptoetanol). Las reacciones se incubaron durante 1h a 30°C y se detienen por la adición de ácido tricloroacético frío (TCA) hasta una concentración final de 8%. Los precipitados TCA se colectaron en placas unifiltro GF/C usando un cosechador universal Filtermate y los filtrados se cuantificaron usando un contador de escintilación líquido de 96 pozos TopCount. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a siete concentraciones, cada una por triplicado.

O. Ensayo de Cinasa TrkB

Reacciones de cinasa que consisten de 0.75ng de baculovirus que expresan His-TrkB, 3ug poly(Glu/Tyr) (Sigma), 0.24μCi 33P γ-ATP, 30 μM ATP en 30 ml de solución amortiguadora de cinasa (20mm MOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% Beta-Mercaptoetanol). Las reacciones se incubaron durante 1h a 30°C y se detienen por la adición de ácido tricloroacético frío (TCA) hasta una concentración final de 8%. Los precipitados TCA se colectaron en placas unifiltro GF/C usando un cosechador universal Filtermate y los filtrados se cuantificaron usando un contador de escintilación líquido de 96 pozos TopCount. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron para determinar la concentración requerida para inhibir el 50% de la actividad de cinasa (IC_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evalúan a siete concentraciones, cada una por triplicado.

P. Modelo de tumor IGF-1R Sal

Se extirpó un adenocarcinoma de glándula salivaria que se desarrolla espontáneamente en un ratón transgénico (MCI-19) y cortó en fragmento de alrededor de 20 mg. Se implantaron fragmentos de tumor s.c. en la región torácica ventral de un grupo de seis ratones BALB/c nu/nu lampiños, hembras (Harley Sprague-Dawley, Indianapolis, IN), usando un

trocar de medida 13. Una vez estabilizada, la línea de tumor derivada de la glándula salivaria se designa IGF1R-Sal y se propagó como un xenoinjerto de tumor en ratones lampiños. Los tumores se pasan cada 2 semanas, en cuyo tiempo el tumor alcanza f500 hasta 1,000 mm3 en tamaño. Para estudios de tratamiento, los ratones lampiños que portan tumores IGF1R-Sal de alrededor de 100 mm3 en tamaño se distribuyen en grupos de cinco para tratamiento con vehículo (80% polietilen glicol 400 en agua) solo o el artículo de prueba. Los compuestos se administran ya sea en un programa a disposición (dosis orales con 8 horas de distancia) o en un programa de una vez al día oralmente (qd) por 4 días consecutivos. Los tumores se midieron al inicio y al final del tratamiento. La actividad se midió como el % de inhibición del crecimiento de tumor (%TGI). El %TGI se determinó usando la siguiente fórmula $(C_t-T_t)/(C_t-C_o)$ donde C_t se define como el tamaño de tumor medio del grupo de control al final del tratamiento, C_o se define como el tamaño de tumor medio del grupo de control al inicio del tratamiento, y T_t se define como el tamaño de tumor medio del grupo tratado al final del tratamiento.

Los compuestos descritos en la presente se probaron en el ensayo anterior. Se obtienen los siguientes resultados.

TABLA II

Eficacia *in vivo* en el modelo de tumor IGF-1R Sal

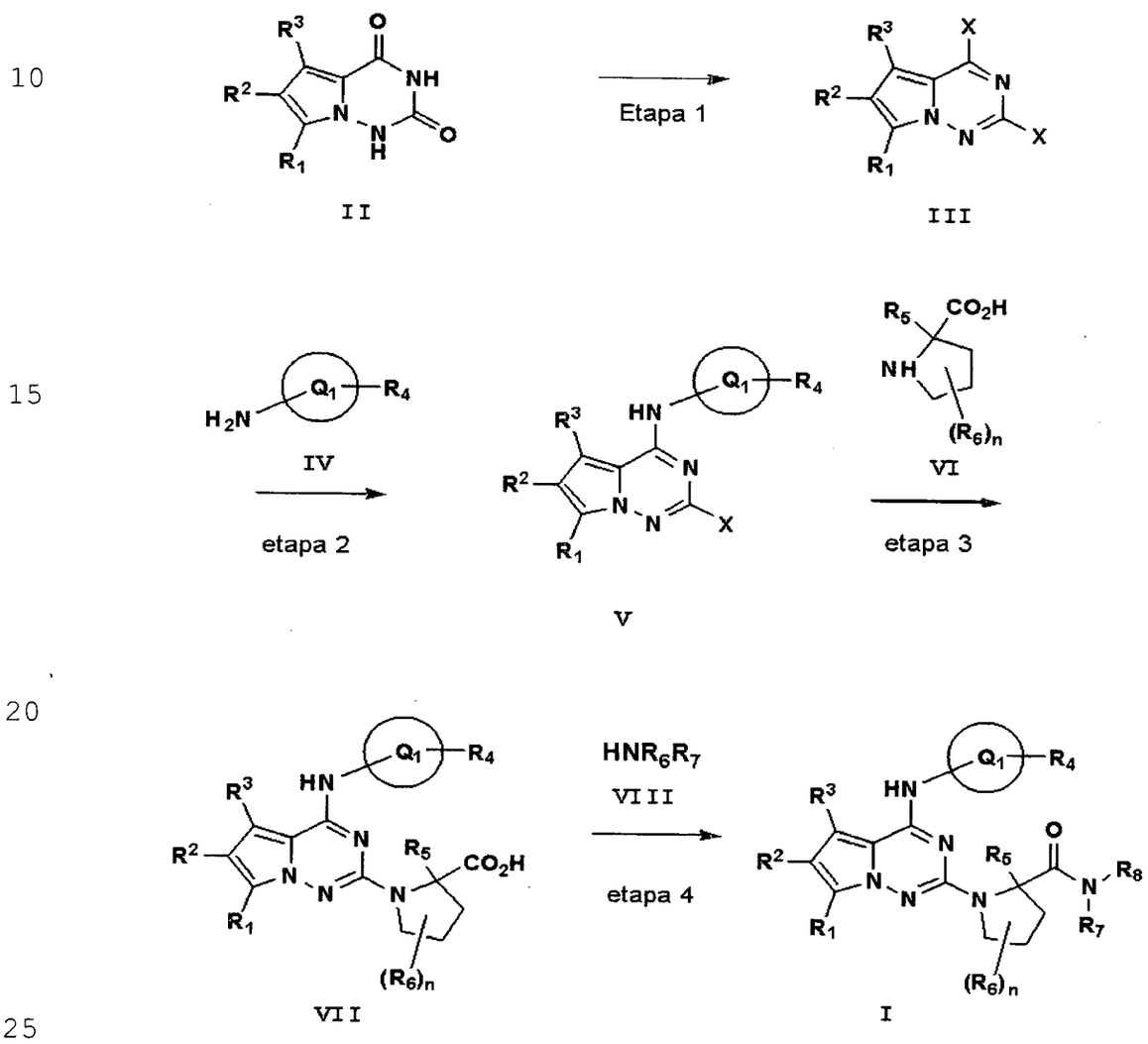
Ejemplo	IGF-1R Sal %TGI	Dosis (mpk)	Programa
3	80%	6.25	qd
68	76%	25	a disposición
85	76%	25	a disposición
104	112%	25	a disposición
107	107%	25	a disposición
110	114%	25	a disposición
111	80%	25	a disposición
135	25%	25	a disposición
194	52%	25	a disposición
198	124%	25	a disposición
206	111%	50	qd
211	55%	50	qd
213	116%	50	qd
216	0%	25	a disposición
217	0%	25	a disposición
219	117%	50	qd
227	115%	50	qd
236	113%	25	a disposición
243	21%	50	qd
245	112%	50	qd
254	114%	25	qd
255	112%	25	qd
256	119%	50	qd
259	118%	50	qd
287	119%	50	qd
288	103%	50	qd
293	46%	50	qd
318	100%	50	qd

METODOS DE PREPARACION

En general, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse de conformidad con el Esquema de Reacción I y el conocimiento general de alguien experto en la técnica. Los tautómeros y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los

compuestos de la Fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Los métodos de solvación se conocen generalmente en la técnica. En consecuencia, los compuestos de la actual invención pueden estar ya sea en forma libre o de hidrato, y pueden obtenerse por métodos ejemplificados en los siguientes Esquemas de Reacción.

Esquema de Reacción 1



PATENTE
DE
INVENCION
09-765
3/4

3|4

000325

29 765

Etapa 1

El compuesto II puede prepararse al calentar una mezcla de la 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida apropiadamente substituida con un reactivo, tal como, por ejemplo, cloroformiato de etilo y una base apropiada, tal como, por ejemplo, piridina en un solvente, tal como, por ejemplo, dioxano. La pirrolotriazina-2,4-diona II resultante puede entonces calentarse con un agente halogenante, tal como, por ejemplo, oxicloruro de fósforo (X=Cl) u oxibromuro de fósforo (X=Br) en presencia de una base, tal como por ejemplo, diisopropiletilamina para dar el compuesto III.

Etapa 2

El compuesto V se produce al tratar el compuesto III con un compuesto de amino apropiadamente substituido IV en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un solvente, tal como, por ejemplo, alcohol isopropílico. Alternativamente, los métodos catalizados por metal de transición para la introducción del compuesto amino IV también se contemplarán.

Etapa 3

El compuesto VII se obtiene al calentar el compuesto V con una prolina VI apropiadamente funcionalizada y bases, tal como, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso o

040326

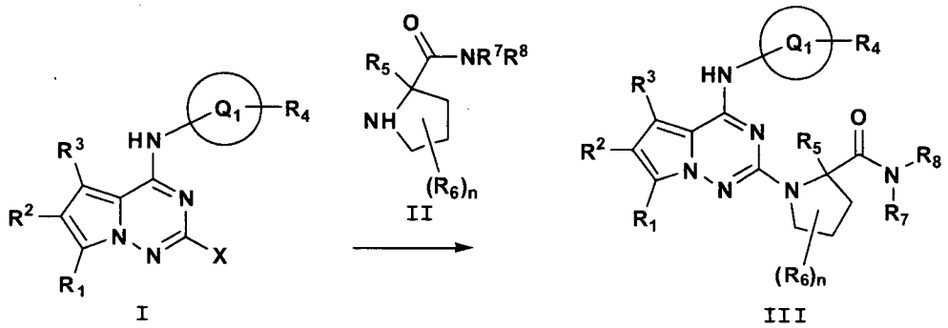
butóxido terciario de potasio en solventes orgánicos tal como, por ejemplo, dioxano o N-metil pirrolidinona a temperaturas elevadas o en un reactor de microondas. Alternativamente, los métodos catalizados por metal de transición para la introducción del compuesto amino VI también se contemplarán en combinación con calor.

Etapa 4

El compuesto I se obtiene al acoplar el ácido VII con una amina VIII usando reactivos que forman enlaces amida tales como, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio y una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un solvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida. Otro método involucra tratar el compuesto VII con dos o más equivalentes de un cloruro ácido tales como, por ejemplo, cloruro de pivaloilo en presencia de dos o más equivalentes de una base tal como diisopropiletilamina en un solvente tal como N-metilpirrolidinona para generar una mezcla de intermediarios que reaccionarán con una sal de metal alcalino de una amina arilo o heteroarilo para dar el compuesto I. La última sal de metal alcalino puede generarse por la reacción de una amina de arilo o heteroarilo y un metal alcalino tal como, por ejemplo, cloruro de metil o isopropil magnesio. Un tercer método, consiste de convertir el ácido a un éster de alquilo

y hacer reaccionar el éster con una sal de metal alcalino de una amina de arilo o heteroarilo para dar el compuesto I. En aquellos ejemplos donde R6 es un grupo hidroxilo capaz de formar una lactona con el carbonilo ácido, tal como una lacto que podría formarse usando cualquier número de reactivos conocidos en la técnica para promover la lactonización, tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida. Esta lactona podría entonces convertirse a una amida de hidroxilo al hacer reaccionar la lactona con una sal de metal alcalino de un amina de arilo o heteroarilo para dar el compuesto I. Otras reacciones que forman enlace amida podrían usarse y son bien conocidas en la técnica, ver por ejemplo: "Principles of Peptide Synthesis," M. Bodanszky, 2da Edición, Springer-Verlag, 1993 y S.-Y. Han and Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volumen 60, página 2447.

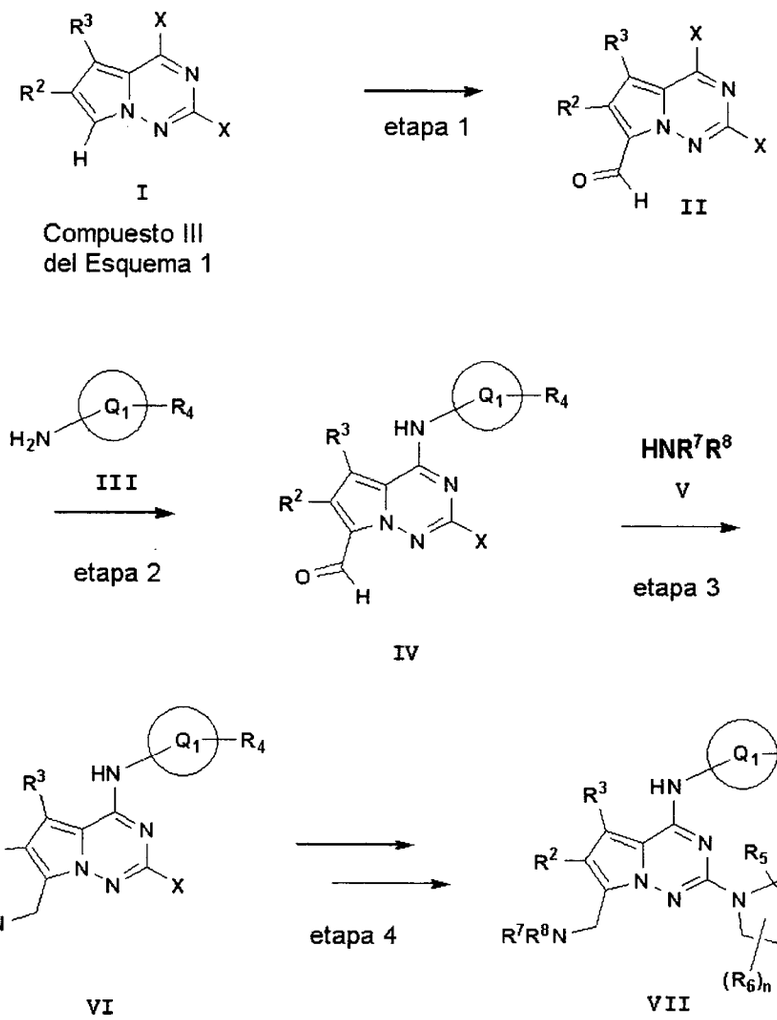
Esquema de Reacción 2



Compuesto V del Esquema de Reacción 1 Compuesto I del Esquema de Reacción 1

El compuesto I (V del Esquema de Reacción 1) se calienta directamente con la pirrolidin carboxamida II substituida del Esquema de Reacción 2 para dar el compuesto III (I del Esquema de Reacción 1). Alternativamente, los métodos catalizados por metal de transición para la introducción del compuesto II amino también se contemplarán en combinación con calor.

Esquema de Reacción 3



006329

Etapa 1

El compuesto III del Esquema de Reacción 1, en donde R^1 es H, puede convertirse al aldehído II del Esquema de Reacción 3 al calentar con un reactivo Vilsmeier, tal como el que se genera a partir de dimetilformamida y oxicloruro de fósforo, seguido por hidrólisis.

Etapa 2

El compuesto II del Esquema de Reacción 3 se convierte al compuesto IV por la reacción con un derivado amino apropiadamente substituido III en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un solvente, tal como, por ejemplo, alcohol isorpopílico.

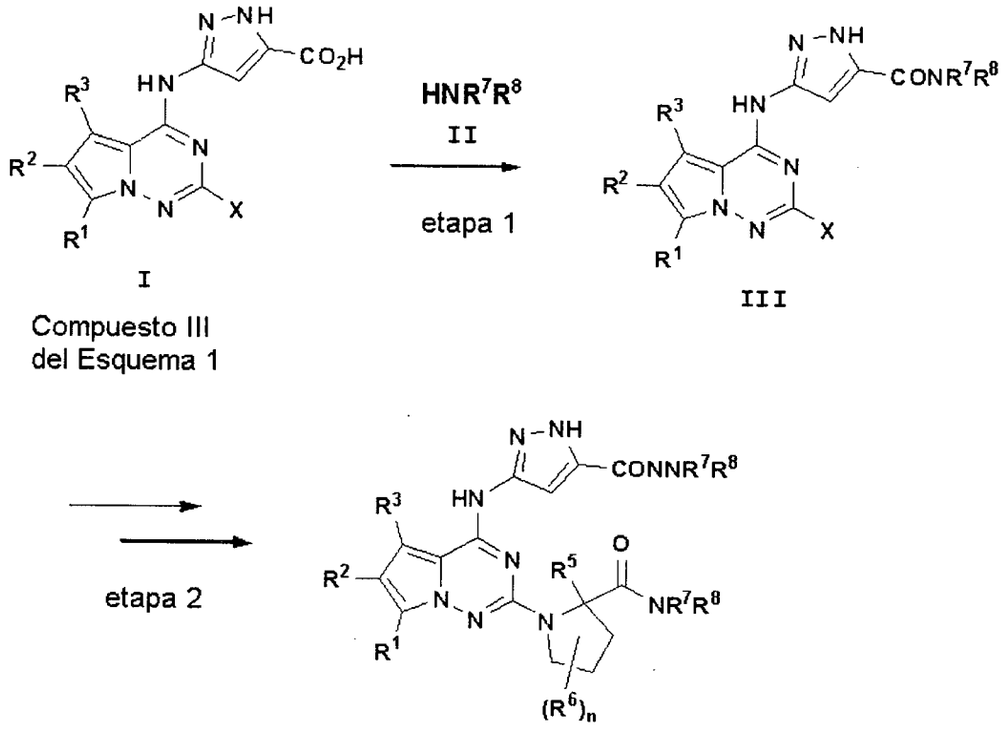
Etapa 3

El compuesto IV se hace reaccionar con un compuesto V amino en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y un catalizador tal como ácido acético en un solvente tal como 1,2-dicloroetano para dar el compuesto VI del Esquema de Reacción 3.

Etapa 4

El compuesto VI se convierte en el compuesto VII usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Esquema de Reacción 1 ó 2.

Esquema de Reacción 4



Etapa 1

El compuesto III del Esquema de Reacción 1 en donde Q^1R^4 es un ácido 5-pirazolcarboxílico se convierte a la 5-pirazolcarboxamida III del Esquema de Reacción 4 por tratamiento con la amina II y reactivos tales como, por ejemplo, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) y una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina en un solvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). Otros reactivos que forman enlace amida podrán usarse y son bien conocidos en la técnica, ver por

010331

ejemplo: "Principles of Peptide Synthesis," M. Bodanszky, 2da Edición, Springer-Verlag, 1993 y S.-Y. Han y Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volumen 60, página 2447.

Etapa 2

El compuesto III del Esquema de Reacción 4 se convierte al compuesto IV usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Esquema de Reacción 1 ó 2.

EJEMPLOS

La invención se define además en los siguientes ejemplos. Se deberá entender que estos ejemplos se dan a manera de ilustración solamente. De la discusión de arriba y este ejemplo, alguien de habilidad en la técnica puede acertar las características esenciales de esta invención, y estar dentro del espíritu y alcance del mismo, pueden hacerse diversos cambios y modificaciones a la invención para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como un resultado, la invención no se limita por el conjunto de ejemplos ilustrativos en la presente a continuación, pero al contrario se definen por las reivindicaciones anexas a esto.

Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C) al menos de que se indique de otra manera en la presente.

Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua bajo una atmósfera de nitrógeno

096332

seca o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se llevaron a cabo en un evaporador rotatorio bajo presión reducida. Los reactivos comerciales se usan como se recibe sin purificación adicional. Los solventes fueron grados comercialmente anhidros y se usaron sin secado adicional o purificación. La cromatografía instantánea se llevó a cabo usando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0.040-0.060 mm) o usando un sistema Biotage Horizon™HPFC™.

Las siguientes abreviaturas se emplean en la presente: HCl: ácido clorhídrico, TFA: ácido trifluoroacético, CH_3CN: acetonitrilo, MeOH: metanol, $MgSO_4$: suflato de magnesio, $NaHCO_3$: bicarbonato de sodio, DMA: dimetilamina, Cs_2CO_3: carbonato de cesio, $POCl_3$: oxicloruro de fósforo, EtOH: etanol, CH_2Cl_2: diclorometano, NMP: 1-metil-2-pirrolidinona, DMF: N,N-dimetilformamida, Bn: bencilo, Me: metilo, Et: etilo, min.: minuto(s), h o hr(s): hora(s), L: litro, ml: millilitro, µl: microlitro, g: gramo(s), mg: milligramo(s), mol.: moles, mmol: millimole(s), meq.: milliequivalente, T.A. o t.a.: temperatura ambiente, ret. t.: Tiempo de retención HPLC (minutos), sat o sat'd: saturado, aq.: acuoso, CCD: cromatografía de capa delgada, HPLC: cromatografía líquida de alta resolución, RP HPLC: HPLC de fase inversa, Prep HPLC: HPLC preparativa de fase inversa, CL/EM: cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masa, EM: espectrometría de

090333

masa, RMN: resonancia magnética nuclear, y p.f.: punto de fusión.

Los compuestos con un hidrógeno epimerizable en la posición C-2 del anillo de prolina se obtienen como una mezcla de enantiómeros que pueden separarse usando cromatografía de fluido crítico super quiral.

Condiciones HPLC para los ejemplos 1 hasta 103:

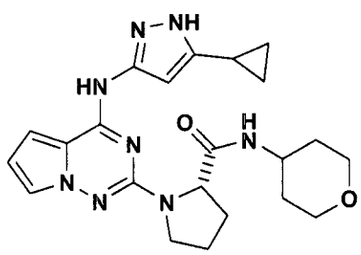
Al menos de que se indique de otra manera en la presente, los tiempos de retención HPLC de fase inversa analíticos (tiempo de retención) se obtuvieron usando una columna Phenomenex S10 3.0 x 50 mm con una relación de flujo de 4 ml/min y 2 min. elución de gradiente lineal partiendo con 100% del solvente A (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA) y 0% solvente B, y finalmente con 100% solvente B (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA) y 0% solvente A). La detección UV se condujo a 220 nm.

La HPLC de fase inversa preparativa (RP) se llevó a cabo con una elución de gradiente lineal usando mezclas de solución amortiguadora H_2O/MeOH con 0.1% ácido trifluoroacético y detección a 220 nm o 254nm en una de las siguientes columnas: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (relación de flujo = 9 ml/min), o YMC S10 ODS 50 x 500 mm (relación de flujo = 50 ml/min), o YMC S10 ODS 30 x 500 mm (relación de flujo = 20 ml/min).

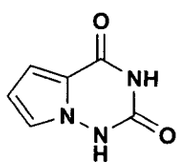
Todos los productos finales se caracterizaron por ^{1}H RMN, COSY RMN, RP HPLC, ionización de electrorocío (ESI EM) o ionización de presión atmosférica (API EM) espectrometría de masa. El espectro ^{1}H RMN se obtiene en ya sea un instrumento 500, 400 ó 300 MHz Bruker. El espectro ^{13}C RMN se registro a 100 ó 125 MHz. Las resistencias de campo se expresaron en unidades de δ (partes por millón, ppm) relativas a los picos del solvente, y las multiplicidades del pico se designaron como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doble o dobletes, dm, doble de múltipletes; t, triplete; q, cuarteto; br s, singlete amplio; m, múltipleto.

EJEMPLO 1

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidina-2-carboxamida



1A. Pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-2,4(1H,3H)-diona

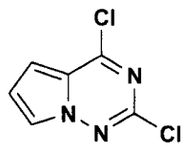


El cloroformiato de etilo (4.9 ml, 51 mmol) se

030335

agregó gota a gota a una solución agitada de 1-amino-1H-pirrol-2-carboxamida (5.85 gm, 46.7 mmol, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, 31, 781) y piridina seca (4.2 ml, 51 mmol) en dioxano seco (48 ml) bajo N_2 a temperatura ambiente. Esto se calentó a reflujo durante 1 hr y luego el solvente se removió. El residuo se calentó a 155°C durante 17 hr y luego se permitió enfriar a temperatura ambiente. Esto se trituró con metanol y el sólido se colectó por filtración y se lavó con metanol frío para dar el producto, 4.43 gm (63% de rendimiento): EM: 152 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de retención: 0.36 min (columna YMC Xterra S7 3.0 x 50 mm, 2 min gradiente, 5 ml/min).

1B. 2,4-Dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina

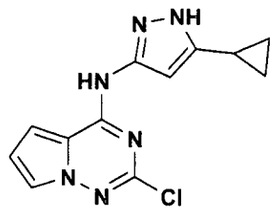


Una mezcla de 1A (4.7 gm, 31.1 mmol), oxicloruro de fósforo (8.81 ml, 3 equiv), y diisopropiletilamina (10.8 ml, 2 equiv) en tolueno en un recipiente a presión se calentó a 125°C durante 24 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se vació en una solución acuosa saturada enfriada en hielo $NaHCO_3$ con agitación. Después de 10 min, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y el solvente se removió. La cromatografía

330356

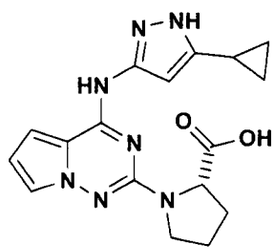
de columna de gel de sílice (elución con DCM) proporcionó el producto como un sólido, 4.25 gm (81% de rendimiento): EM: 187.9 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de retención: 1.63 min (Columna YMC Xterra S5, 4.6 x 50 mm, 2 min gradiente, 5 ml/min).

1C. 2-Cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una mezcla de 1B (977 mg, 5.2 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (640 mg, 1 equiv), y diisopropiletilamina (1.54 ml, 1.7 equiv) en alcohol de isopropilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se colectó por filtración (1.18 gm, 83% de rendimiento): EM: 275 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.56 min.

1D. Ácido (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



Una mezcla de 1C (1.38 gm, 5.0 mmol),

0357

diisopropiletilamina (0.87 ml, 5.0 mmol) y S-prolina (2.88 gm, 25 mmol, se disolvió en una solución acuosa de NaOH (5 ml, 5.0 N, 25 mmol)) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó en un reactor de microondas (sintetizador Smith por química personal) a 150°C durante 4 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo y luego se acidificaron con una solución HCl acuosa 1.0 N para dar un precipitado. Este se colectó por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 1.66 gm (94% de rendimiento) del producto: EM: 354 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de retención: 1.52 min.

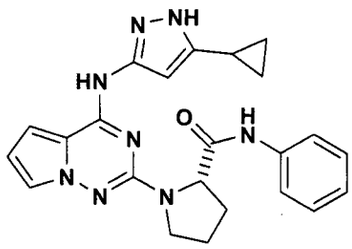
1E.

El hexafluorofosfato (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (52 mg, 0.10 mmol) se agregó a una solución agitada de diisopropiletilamina (0.47 ml, 0.27 mmol), 1D (35 mg, 0.10 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (21 mg, 0.20 mmol) en dimetilformamida seca (0.15 ml). La reacción se agitó durante la noche y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción cruda. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se

eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 1, 23 mg (53% de rendimiento): EM: 437 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.43 min.

EJEMPLO 2

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida

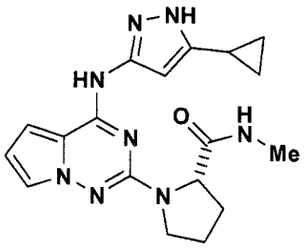


La diisopropiletilamina (0.118 ml, 0.675 mmol) se agregó a una solución agitada de 1D (100 mg, 0.25 mmol), anilina (47 mg, 0.50 mmol) y PyBOP (130 mg, 0.25 mmol) en dimetilformamida seca (0.30 ml). La reacción se agitó durante la noche y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción cruda. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 2, 45 mg (42% de rendimiento): EM: 429 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.57 min.

096339

EJEMPLO 3

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida

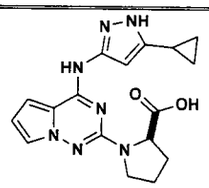
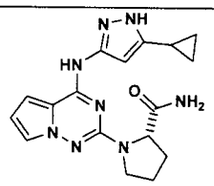


Una mezcla de 1C (45 mg, 0.164 mmol) y (S)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (135 mg, 1.06 mmol) se calentó en un tubo sellado durante 3 hr a 130°C. Después de enfriarse este se disolvió en metanol y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 3 (34 mg, 57% de rendimiento): EM: 367 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de retención: 1.35 min (columna Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm, 2 min gradiente, 4 ml/min).

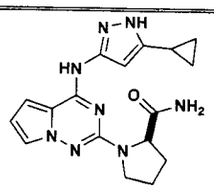
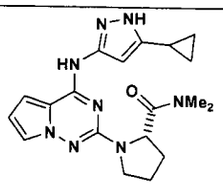
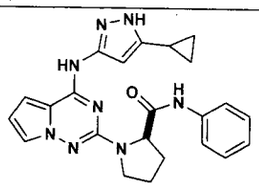
EJEMPLOS 4 HASTA 37

La tabla 1 contiene los ejemplos 4 hasta 37 los cuales se preparan usando los procedimientos descritos arriba en los ejemplos 1 hasta 3.

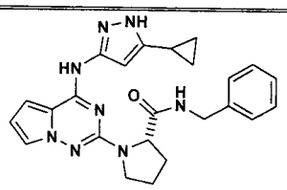
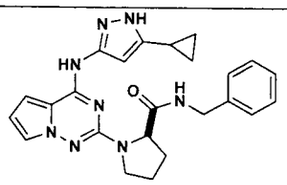
TABLA 1

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
4	 Ácido (R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	1.45	354
5	 ((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.34	353

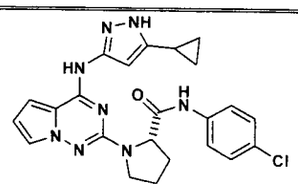
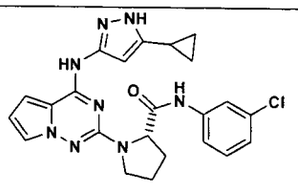
0341

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
6	 (R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.31	353
7	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidina-2-carboxamida	1.39	381
8	 (R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida	1.60	429

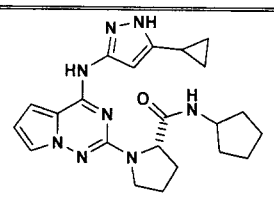
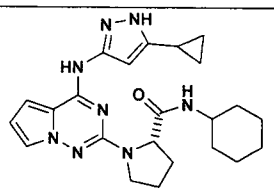
080342

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
9	 (S)-N-cilbencil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.53	443
10	 (R)-N-bencilbencil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.53	443

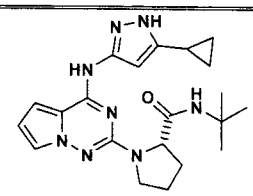
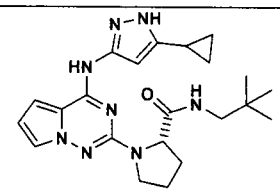
098343

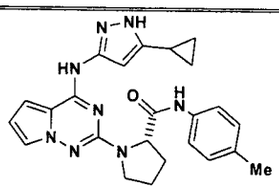
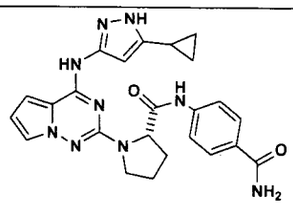
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
11	 (S)-N-(4-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.73	463
12	 (S)-N-(3-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.76	463

090344

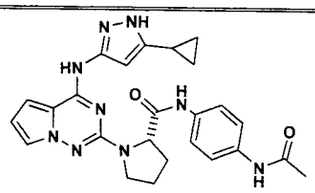
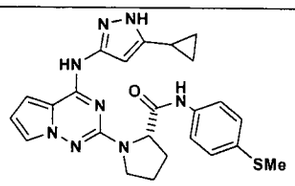
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
13	 (S)-N-ciclopentilpentil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.63	421
14	 (S)-N-ciclohexil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.70	435

666345

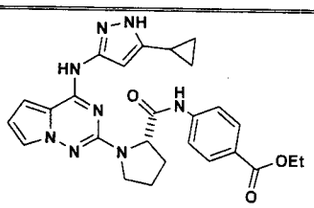
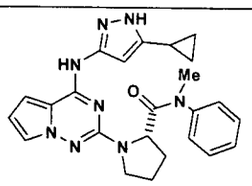
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
15	 (S)-N-terc-butil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.62	409
16	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-neopentilpentilpirrolidina-2-carboxamida	1.67	423

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
19	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-p-toliltolilpirrolidina-2-carboxamida	1.69	443
20	 (S)-N-(4-ilcarbamoilfenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.43	472

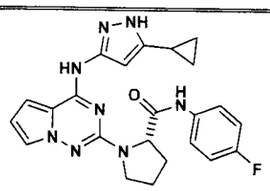
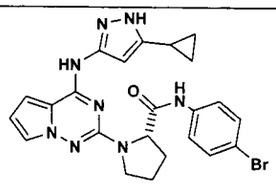
010348

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
21	 (S)-N-(4-acetamidofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.47	486
22	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-(metiltio)fenil)pirrolidina-2-carboxamida	1.74	475

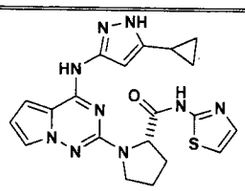
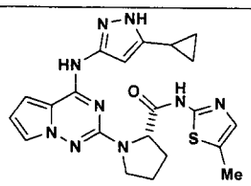
880349

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
23	 4-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)benzoato de ((S)-etilo	1.75	501
24	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metil-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida	1.67	443

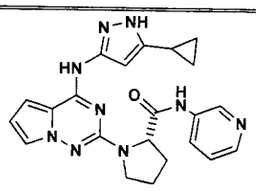
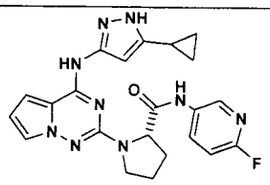
630350

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
25	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxamida	1.62	447
26	 (S)-N-(4-bromofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.98	508

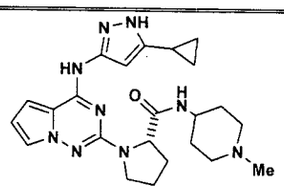
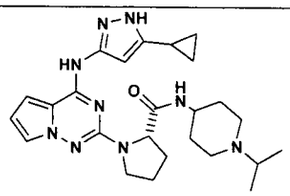
000351

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
27	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.53	436
29	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.59	450

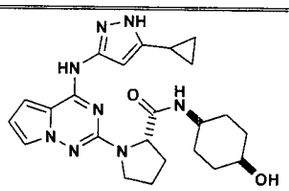
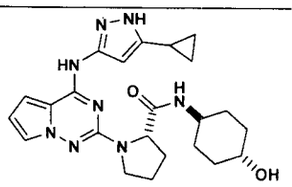
352

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
30	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.48	430
31	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.49	448

080354

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
32	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.29	450
33	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.31	478

090354

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
34	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1,4-cis)-4-hidroxiciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida	1.38	451
35	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1,4-trans)-4-hidroxiciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida	1.42	451

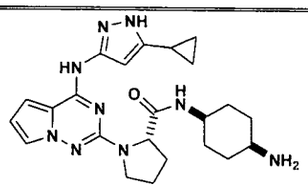
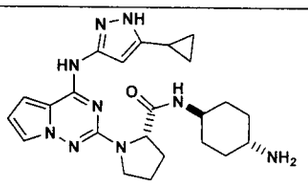
006357

retención: 1.72 min. Esto se trató con una mezcla de diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) durante 1.5 hr a 0°C. Los solventes se removieron y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al el producto, 9.7 mg (22% de rendimiento): EM: 436 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.27 min.

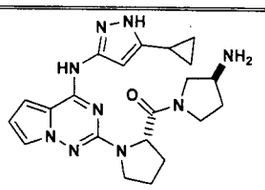
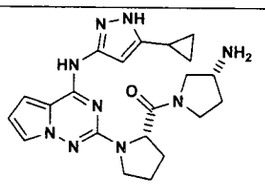
EJEMPLOS 39 HASTA 60

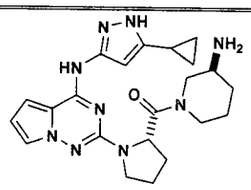
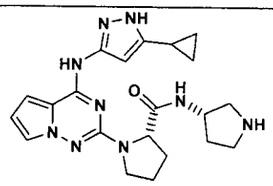
La tabla 2 contiene los ejemplos 39 hasta 60 los cuales se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo 38.

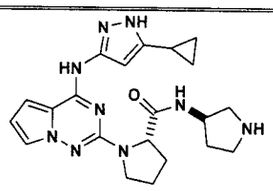
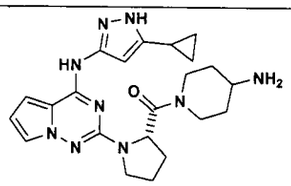
TABLA 2

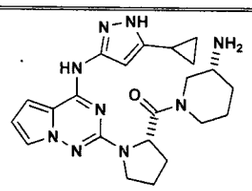
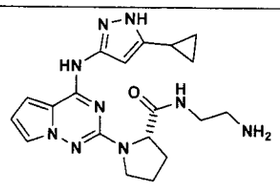
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
39	 (S)-N-((1,4-cis)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.42	450
40	 (S)-N-((1,4-trans)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.32	450

050359

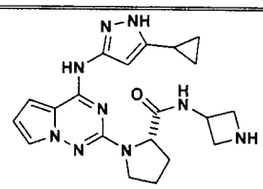
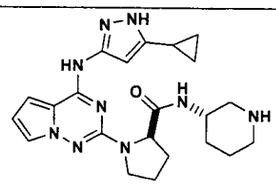
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
41	 (S)-3-aminopirrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.21	422
42	 (R)-3-aminopirrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.18	422

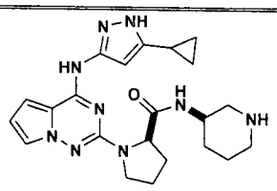
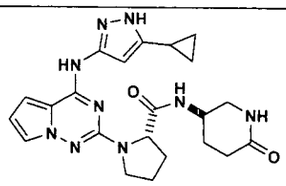
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
43	 (S)-3-aminopiperidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.24	436
44	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.26	422

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
45	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.26	422
46	 (S)-(4-aminopiperidin-1-il)(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.15	436

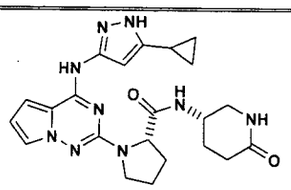
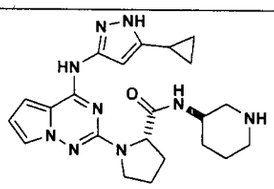
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
47	 (R)-3-aminopiperidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.26	436
48	 (S)-N-(2-aminoetiletil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.24	396

- 006363

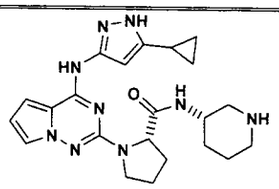
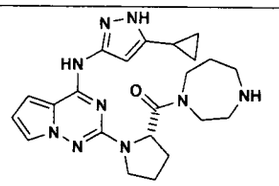
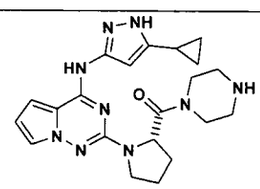
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
49	 (S)-N-(azetidin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.24	408
50	 (R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.29	436

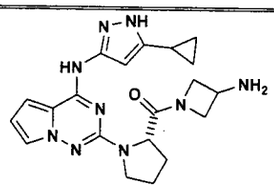
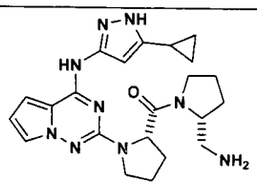
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	
51	 (R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.45	436
52	 ((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-6-oxopiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.33	450

- 088365

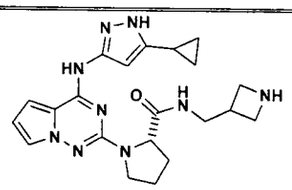
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
53	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-6-oxopiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.36	450
54	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.29	436

000366

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
55	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.33	436
56	 (S)-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)(1,4-diazepan-1-il)metanona	1.35	436
57	 (S)-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)(piperazin-1-il)metanona	1.33	422

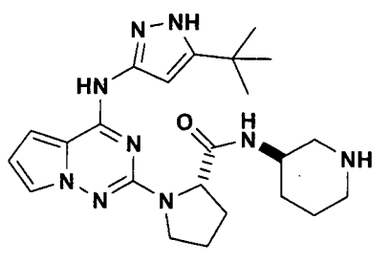
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
58	 (S)-(3-aminoazetidin-1-il)(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.30	408
59	 (R)-2-(aminometil)pirrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-il)metanona	1.55	436

- 636363

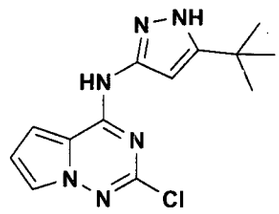
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	(M+H)
60	 (S)-N-(azetidin-3-ililmetil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.27	422

EJEMPLO 61

(S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida

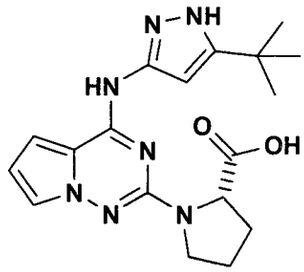


61A. N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



El compuesto se preparó de la 5-terc-butil-1H-pirazol-3-amina y 1B como se describe por 1C: EM: 291 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.61 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 30 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

61B. Ácido (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



El compuesto se preparó de la (S)-prolina y 61A como se describe por 1D: EM: 370 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.34 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 30 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

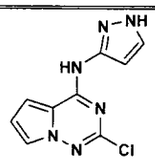
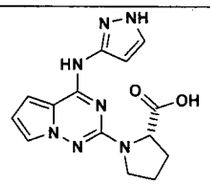
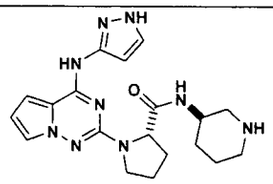
El PyBOP (371 mg, 0.10 mmol) se agregó a una solución agitada de 61B (0.25 gm, 0.68 mmol), piperidin-3-ililcarbamato de (R)-terc-butilo (0.27

gm, 1.35 mmol) y diisopropiletilamina (0.32 ml, 1.8 mmol) en dimetilformamida seca (1.5 ml) a 0°C. Después de 30 min, la reacción se diluyó con metanol, y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción cruda. El solvente se removió de las fracciones HPLC que contienen 3-((S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y el residuo se trató con una solución 5.0 N de HCl en metanol durante 1 hr a temperatura ambiente. Después de HPLC preparativa, las fracciones que contienen el producto desprotegido se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um y se mojaron con metanol. La elución con una solución 2N de amonio en metanol, seguido por la remoción de los solventes deja al 61 (175 mg, 57% de rendimiento): EM: 452 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.35 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

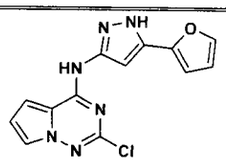
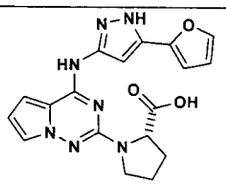
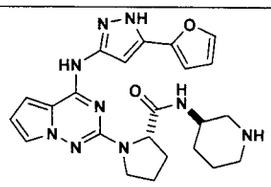
EJEMPLOS 62 HASTA 67

La tabla 3 contiene los ejemplos 62 hasta 67 los cuales se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo 61.

TABLA 3

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
62	 2-cloro-N-(1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	2.47[a]	235
63	 Ácido (S)-1-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	1.64[a]	314
64	 (S)-1-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.30[a]	396

372

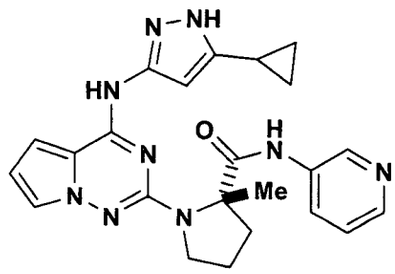
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
65	 2-cloro-N-(5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	2.92[a]	301
66	 Ácido (2S)-1-(4-(5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	2.28[a]	380
67	 (S)-1-(4-(5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.84[a]	462

[a] Columna Phenomenex-luna S10 4.6 x 30 mm; 3 min gradiente @ 4 ml/min

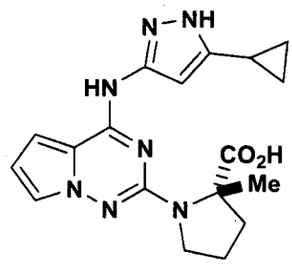
-000373

EJEMPLO 68

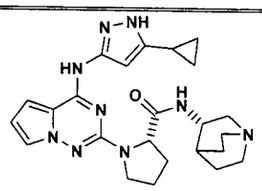
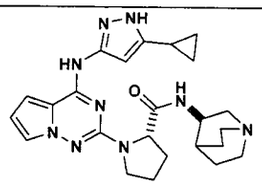
((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



68A. Ácido (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



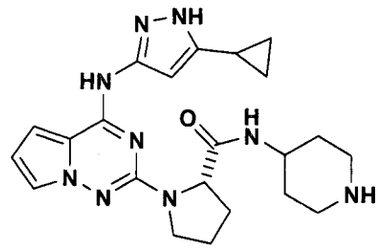
Una solución de ácido 1(S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (94 mg, 0.732 mmol) y hidróxido de tetrabutilamonio (0.73 ml, 4 equiv, 1.0 M en MeOH) en un vial se colocó bajo alto vacío para remover MeOH. El 1C (50 mg, 0.183 mmol) y carbonato de potasio (25 mg, 1 equiv) se agregaron y el vial se selló y se calentó a 160°C durante 2.5 días. Después de enfriarse, la reacción se dividió entre

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
36	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((S)-quinuclidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.46	462
37	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-quinuclidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.47	462

050356

EJEMPLO 38

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida



El PyBOP (52 mg, 0.10 mmol) se agregó a una solución agitada de diisopropiletilamina (0.047 ml, 0.27 mmol), 1D (35 mg, 0.10 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0.20 mmol) en dimetilformamida seca (0.15 ml). La reacción se agitó durante la noche y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción cruda. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 4-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo: EM: 536 (M+H)+; HPLC Tiempo de

diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua y el pH de las fases acuosas combinadas se ajustó hasta 3 con HCl 6.0 N acuoso. Esto dio un precipitado que se colectó por filtración, se lavó con agua y se secó. El ácido 68A se obtuvo como un sólido, 34 mg (51% de rendimiento): EM: 368 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.50 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

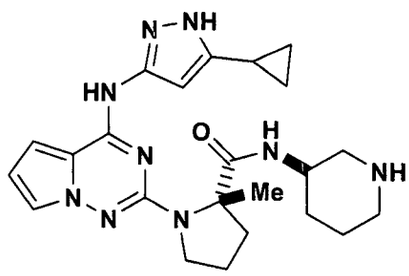
La diisopropiletilamina (1.2 ml, 6.8 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (500 mg, 1.36 mmol), 3-amino-piridina (640 mg, 6.8 mmol), y HATU (776 mg, 2.04 mmol) en NMP seco (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45°C durante 18hrs. Otros 776mg HATU y 1.2ml de diisopropiletilamina se agregaron. La mezcla se calentó a 60°C durante 48hrs. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló HPLCpor HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al dejo el producto (82 mg, 14% de rendimiento): EM: 444 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.64 (d, 1H, J =

2.4 Hz), 8.20 (dd, 1H, J = 1.2, 4.9 Hz), 7.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 4.9, 8.4 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (dt, 1H, J = 10.7, 7.0 Hz), 2.48 (dt, 1H, J = 11.5, 6.8 Hz), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.69 (m, 1H).

EJEMPLO 69

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



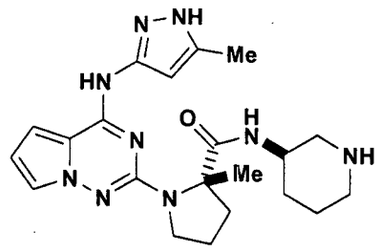
La diisopropiletilamina (0.040 ml, 0.26 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (70 mg, 0.19 mmol), 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (38 mg, 0.19 mmol), y HATU (79 mg, 0.21 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 hr, este se diluyó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano, se lavó con

agua (3 times) y se secó (Na_2SO_4). La remoción de los solventes seguido por cromatografía radial (placa de gel de sílice eluida con mezclas de hexano que contienen 50 y luego 75% hexano) proporciono 3-((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite (41 mg, 48% de rendimiento): EM: 550 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.72 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min). Este se trató con una mezcla 1:1 (4 ml) de ácido trifluoroacético y diclorometano a temperatura ambiente durante 0.5 hr. Los solventes se removieron y el residuo se disolvió en metanol y el producto se aisló HPLCpor HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um y luego se mojaron con metanol. La base libre del 69 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al 69 (18 mg, 54% de rendimiento): EM: 452 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.35 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

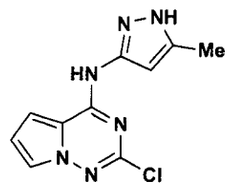
000377

EJEMPLO 70

(S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida

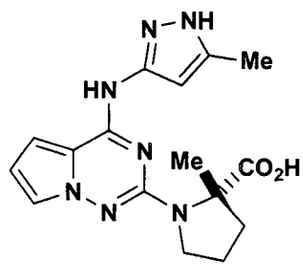


70A. 2-Cloro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Este se preparó del 1B y 5-metil-1H-pirazol-3-amina como se describe por 1C: EM: 249 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.04 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

70B. Ácido (S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

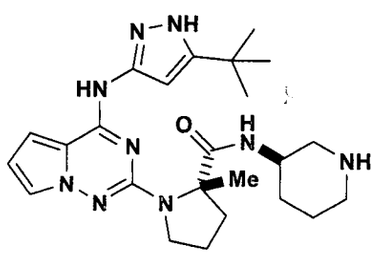


Este se preparó del 70A y ácido 1(S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico de conformidad al procedimiento descrito por 68A: EM: 341 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.00 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 30 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

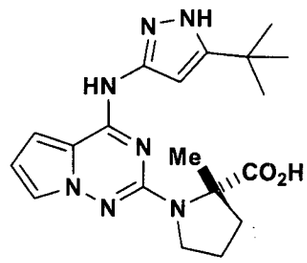
El compuesto 70 se preparó del 70B y 3-aminopiperidina-1-carboxilato (R)-terc-butilo de conformidad al procedimiento descrito por 69: EM: 425 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.68 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

EJEMPLO 71

(S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



71A. Ácido (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



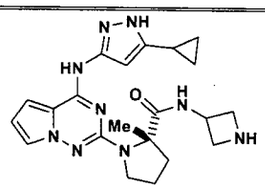
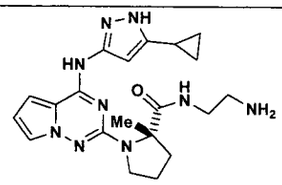
El compuesto 71A se preparó del 61A y ácido 1(S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico de conformidad al procedimiento descrito por 68A: ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-D4) δ 1.38 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H).

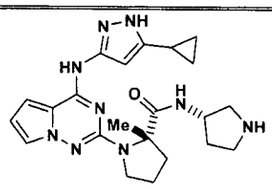
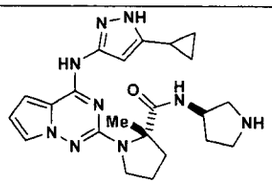
El compuesto 71 se preparó de la 71A y 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo de conformidad al procedimiento descrito por 69: EM: 466 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 2.33 min (-columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

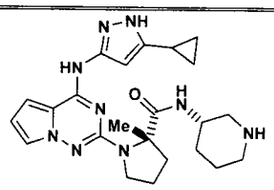
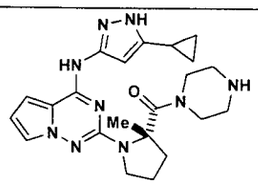
EJEMPLOS 72 HASTA 87

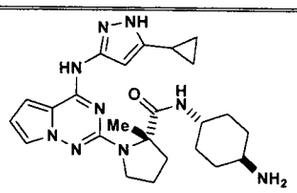
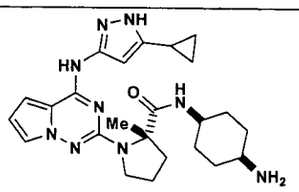
Los ejemplos 72 hasta 87 se resumieron en la tabla 4 y se prepararon usando los procedimientos que se describen arriba en los ejemplos 68 hasta 71.

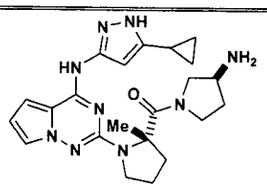
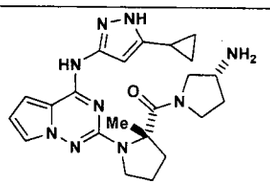
TABLA 4

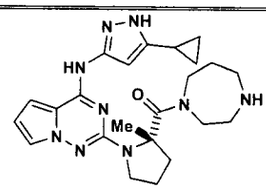
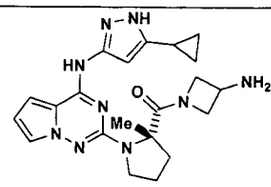
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
72	 (S)-N-(azetidin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.99[a]	422
73	 (S)-N-(2-aminoetiletil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	2.00[a]	410

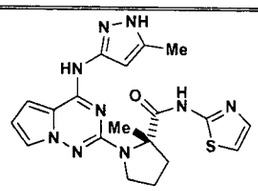
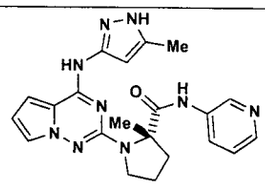
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
74	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((S)-pirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.04[a]	436
75	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((R)-pirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.01[a]	436

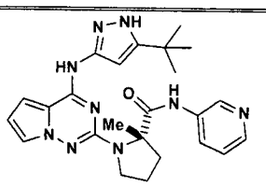
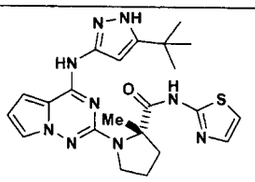
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
76	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-((S)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.01[a]	450
77	 (S)-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)(piperazin-1-il)metanona	2.31[a]	436

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
78	 (S)-N-((1,4-trans)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.71	464
79	 (S)-N-((1,4-cis)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.71	464

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
80	 ((S)-3-aminopirrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)metanona	2.31[a]	436
81	 ((R)-3-aminopirrolidin-1-il)((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)metanona	2.29[a]	436

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
82	 (S)-(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)(1,4-diazepan-1-il)metanona	2.05[a]	450
83	 (S)-(3-aminoazetidin-1-il)(1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-il)metanona	1.99[a]	422

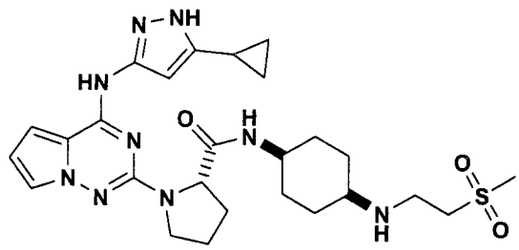
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
84	 (S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.39[a]	424
85	 (S)-2-metil-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.82[a]	418

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
86	 (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.25[a]	460
87	 (S)-1-(4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.74[a]	466

[a] Columna Phenomenex-luna S10 4.6 x 30 mm; 3 min gradiente @ 4 ml/min.

EJEMPLO 88

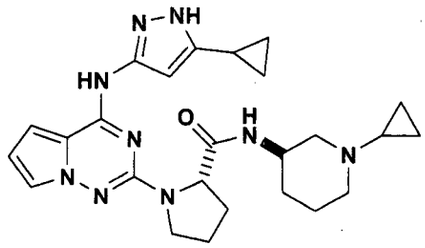
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1s,4R)-4-(2-(metilsulfonilo)etilamino)ciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-N-((1,4-cis)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida 39 (9.6 mg, 0.021 mmol), metilvinilsulfona (6.0 mg, 0.057 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 88 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 88 (4.5 mg, 38% de rendimiento): EM: 556 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.28 min.

EJEMPLO 89

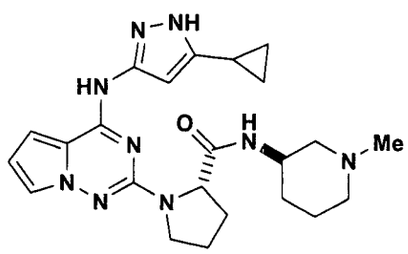
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (88 mg, 0.20 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0.140 ml, 0.80 mmol) cianoborohidruro de sodio (0.50 ml, 1.0 N en tetrahidrofurano, 0.50 mmol) y ácido acético (0.36 ml, 10% en metanol, 0.60 mmol) en metanol (3.0 ml) se calentó a 55°C durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción. Los solventes se removieron de las fracciones deseadas y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 89 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 89 (60 mg, 62% de rendimiento): EM: 476 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.29 min.

EJEMPLO 90

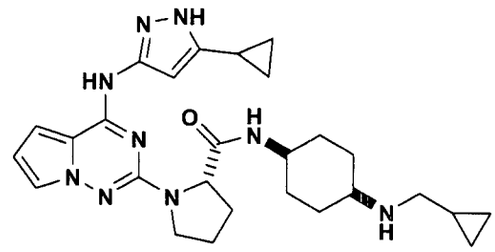
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (20 mg, 0.046 mmol), formaldehído (0.016 ml, 37 solución % en peso en agua), ácido acético (0.070 ml, 10% solución en metanol, 0.14 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.15 ml, 1.0 N en tetrahidrofurano, 0.12 mmol) en metanol (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los solventes se removieron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 90 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 90 (17 mg, 84 % de rendimiento): EM: 450 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.25 min.

EJEMPLO 91

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((1s,4R)-4-(ciclopropilmetilamino)ciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida

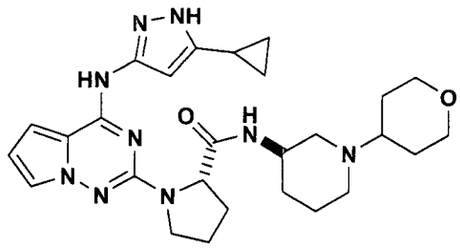


Una mezcla de (S)-N-((1,4-cis)-4-aminociclohexil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida 39 (9.0 mg, 0.020 mmol), ciclopropançarboxialdehído (0.005 ml, 0.067 mmol), ácido acético (0.024 ml, 10% solución en metanol, 0.040 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.040 ml, 1.0 N en tetrahidrofurano, 0.040 mmol) en metanol (0.3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los solventes se removieron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 91 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 91 (6.2 mg, 49 % de rendimiento): EM: 504 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.33 min.

- 006392

EJEMPLO 92

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida

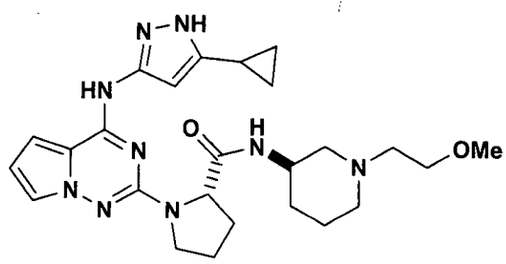


Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (65.0 mg, 0.15 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (0.030 ml, 0.30 mmol), ácido acético (0.18 ml, 10% solución en metanol, 0.30 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.38 ml, 1.0 N en tetrahidrofurano, 0.38 mmol) en metanol (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los solventes se removieron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 92 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 92 (51 mg, 66 % de rendimiento): EM: 520 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.55 min.

000393

EJEMPLO 93

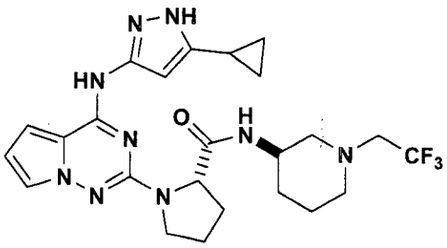
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietiletil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (44.0 mg, 0.10 mmol), éter de 2-bromoetiletil metilo (0.028 ml, 0.29 mmol) y diisopropiletilamina (0.052 ml, 0.30 mmol) en metanol (1.0 ml) se calentó a 80°C durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa de la mezcla de reacción y los solventes se removieron de las fracciones deseadas. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 93 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 93 (28 mg, 57 % de rendimiento): EM: 494 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención 1.42 min.

EJEMPLO 94

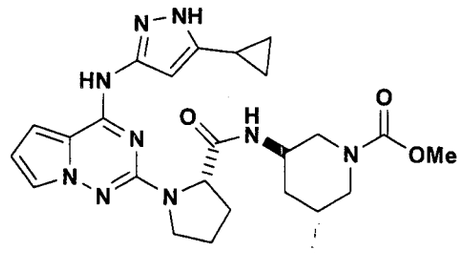
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2,2,2-trifluoroetiletil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (22.0 mg, 0.051 mmol), triflato de (2,2,2-trifluoroetiletil)-fenilyodonio (22 mg, 0.051 mmol, Tetrahedron Letters, 1994, volumen 35, página 8015) y 2,4,6-colidina (0.018 ml, 0.15 mmol) en diclorometano seco (0.5 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno seco se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se removió. El residuo se disolvió en metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Después de la remoción de los solventes de las fracciones deseadas, el residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 94 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 94 (5 mg, 18 % de rendimiento): EM: 518 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.50 min.

EJEMPLO 95

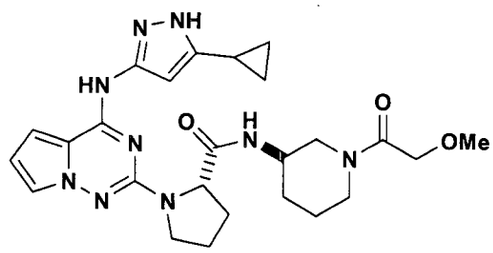
3-((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-metilo



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (44.0 mg, 0.10 mmol), metilcloroformiato (0.014 ml, 0.15 mmol) y diisopropiletilamina (0.035 ml, 0.20 mmol) en metanol (1.0 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El producto se aisló por HPLC preparativa. Después de la remoción de los solventes de las fracciones deseadas, el residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y 95 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 95 (34 mg, 68 % de rendimiento): EM: 494 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.62 min.

EJEMPLO 96

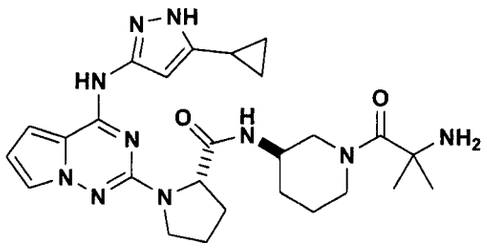
(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (31.0 mg, 0.07 mmol) y trietiletilamina (0.020 ml, 0.14 mmol) en metanol (1.0 ml) se enfrió en un baño de hielo y cloruro de 2-metoxiacetilo (0.070 ml, 10% solución en cloruro de metileno seco, 0.08 mmol) se agregó gota a gota con agitación. Después de 1 hr, el producto se aisló por HPLC preparativa. Después de la remoción los solvente de las fracciones deseadas, el residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se mojó con metanol y la base libre del 96 se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 96 (34 mg, 68 % de rendimiento): EM: 508 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.74 min.

EJEMPLO 97

(S)-N-((R)-1-(2-amino-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



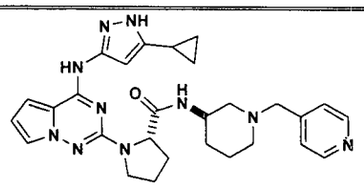
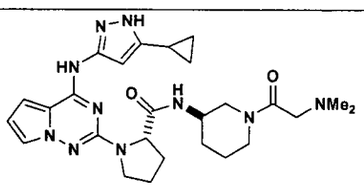
El PyBOP (44 mg, 0.084 mmol) se agregó a una solución agitada de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida 54 (31.0 mg, 0.07 mmol) y diisopropiletilamina (0.033 ml, 0.19 mmol) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (17 mg, 0.084 mmol) en dimetilformamida seca (0.30 ml). La reacción se dejó agitar durante 3 hr y el producto se separó por HPLC preparativa de la mezcla de reacción cruda. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al 1-((R)-3-((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-

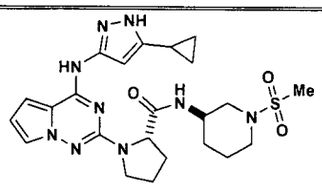
il)pirrolidina-5-carboxamido)piperidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ililcarbamato de terc-butilo el cual se trató con una mezcla de diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) durante 1.5 hr a 0°C. Los solventes se removieron y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones HPLC que contienen el producto se aplicaron en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol. La remoción de los solventes deja al el producto 97 (18 mg, 48% de rendimiento): EM: 493 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.46 min.

EJEMPLOS 98 HASTA 100

La tabla 5 contiene los ejemplos 98 hasta 100 los cuales se prepararon usando los procedimientos descritos arriba en los ejemplos 88 hasta 97.

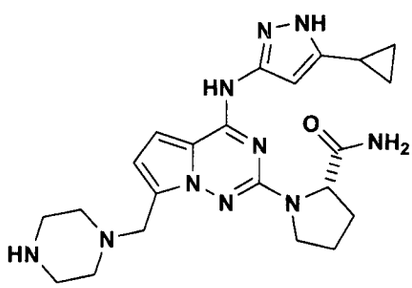
TABLA 5

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
98	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(piridin-4-ililmetil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.24	527
99	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.42	521

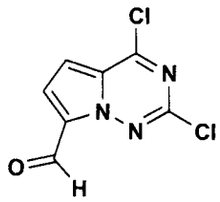
Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
100	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(metilsulfonilo)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.68	514

EJEMPLO 101

((S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(piperazin-1-ililmetil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

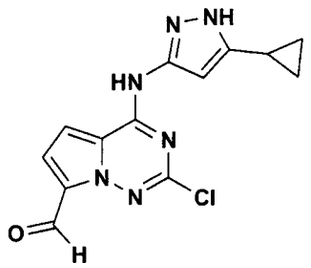


101A. 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbaldehído



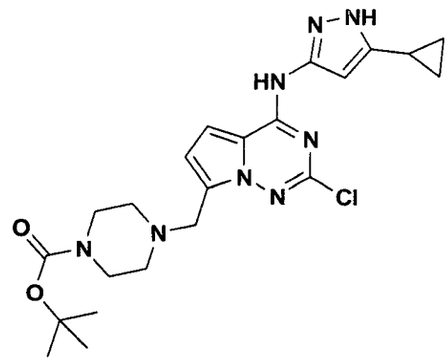
La dimetilformamida seca (1.03 ml, 13.3 mmol) se agregó a una solución enfriada en hielo de oxicloruro de fósforo (2.47 ml, 26.6 mmol) en un vial y la mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea. Esto se permitió calentar a temperatura ambiente y 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina 1B (500 mg, 2.66 mmol) se agregó y el vial se selló y se calentó a 95°C durante 5 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se vació lentamente en una mezcla agitada enfriada en hielo de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 ml) y diclorometano (25 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano adicional. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se removió. La cromatografía de gel de sílice radical (elución con mezclas de DCM: hexano = 1:1 seguido por 3:1) proporcionó el producto como un sólido (371 mg, 65% de rendimiento): ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.08 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 5 Hz), 10.49 (s, 1H).

101B. 2-Cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbaldehído



Una mezcla de 101A (371 mg, 1.72 mmol), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (139 mg, 1 equiv), y diisopropiletilamina (0.51 ml, 1.7 equiv) en alcohol de isopropilo (1.7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con una mezcla de diclorometano:metanol = 9:1, se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4). La remoción de los solventes seguido por la cromatografía de gel de sílice radical (la etapa de elución de gradiente con mezclas de diclorometano que contienen 0 hasta 7.5% metanol) proporcionó el producto como un sólido (279 mg, 54% de rendimiento): EM: 303 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de retención: 2.61 min (columna Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

101C. 4-((2-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-Butilo



El triacetoxiborohiduro de sodio (88 mg, 0.42 mmol) se agregó a una suspensión agitada de 101B (97 mg, 0.32 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0.32 mmol), y ácido acético (0.024 ml, 0.42 mmol) en dicloroetano seco. Después de 0.5 hr, la reacción se apagó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 ml, 1.0 M). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y los solventes se removieron. La cromatografía de gel de sílice radical (la etapa de elución de gradiente con mezclas de diclorometano que contienen 0 hasta 7.5% metanol) proporcionó el producto (105 mg, 70% de rendimiento): EM: 473 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de retención: 2.27 min (columna Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

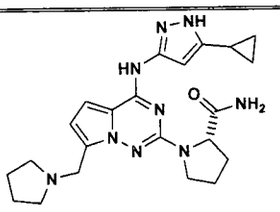
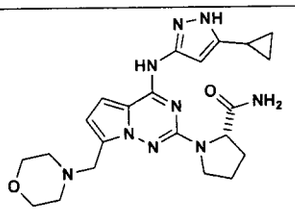
Una mezcla de 4-((2-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-

il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 101C (65 mg, 0.14 mmol) y (S)-pirrolidina-2-carboxamida (400 mg, 3.5 mmol) se calentó a 120°C durante 12 hr. La HPLC preparativa de la mezcla de reacción cruda proporciono 4-((2-(2-ilcarbamoilpirrolidin-1-il)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)metil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo el cual se trató con una mezcla de diclorometano : ácido trifluoroacético = 1 : 1 (2 ml) durante 0.5 hr. Los solventes se removieron y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de Polímero de modo mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um. Este se eluyó con metanol seguido por una solución 2N de amonio en metanol para dar, después dla remoción de los solventes, el producto 101 (24 mg, 39%): EM: 451 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 1.64 min (columna Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

EJEMPLOS 102 HASTA 103

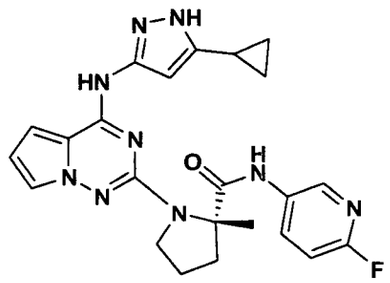
La tabla 6 contiene los ejemplos 102 hasta 103 los cuales se prepararon usando los procedimientos descritos arriba en el ejemplo 101.

Tabla 6

Ejemplo	Compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	$(M+H)^+$
102	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(pirrolidin-1-ililmetil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.18	436
103	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(morfolinometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.14	452

EJEMPLO 104

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



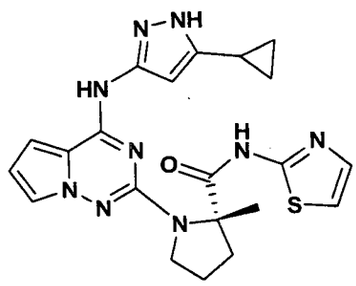
La diisopropiletilamina (0.05 ml, 0.3 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (40 mg, 0.11 mmol), 5-amino-2-fluoropiridina (37 mg, 0.33 mmol), y HATU (50 mg, 0.132 mmol) en dimetilformamida seca (0.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45°C durante 18hrs. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al dejo el producto (9 mg, 18% de rendimiento): EM: 462 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.90 (br, 1H), 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 4.3, 1.2 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 4.3, 2.4 Hz), 6.20 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.47 (dt, 1H, J = 12.5, 6.3 Hz), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.79 (m,

1H), 1.73 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).

EJEMPLO 105

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



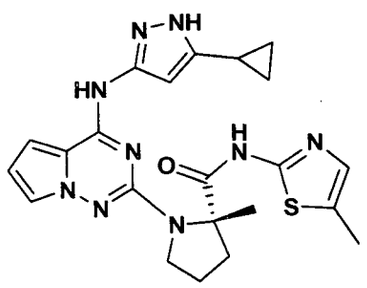
La diisopropiletilamina (0.095 ml, 0.55 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (40 mg, 0.11 mmol), 2-Aminotiazol (50 mg, 0.5 mmol), y HATU (63 mg, 0.165 mmol) en dimetilformamida seca (0.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45°C durante 40hrs. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al dejo el producto(26.2 mg, 53% de rendimiento): EM: 450 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.37 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz),

6.14 (br, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (dt, 1H, J = 10.4, 7.2 Hz), 2.38 (dt, 1H, J = 12.5, 6.8 Hz), 2.14 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (tt, 1H, J = 5.2, 8.4 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.0-0.8 (m, 4H).

EJEMPLO 106

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



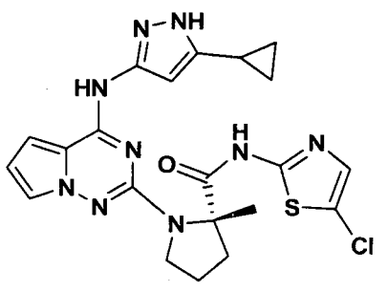
La diisopropiletilamina (0.6 ml, 3.4 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (250 mg, 0.68 mmol), 2-amino-5-metiltiazol (388 mg, 3.4 mmol), y HATU (387 mg, 1.02 mmol) en NMP seco (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 18hrs. Otros 387mg HATU y 0.6ml diisopropiletilamina se agregó. La mezcla se calentó a 60°C durante 42hrs. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los

solventes deja al dejo el producto (130.7 mg, 41% de rendimiento): EM: 464 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.42 (dd, 1H, J = 1.8, 2.5 Hz), 6.99 (q, 1H, J = 1.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, , J = 1.5, 4.3 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.13 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, J = 10.2, 7.3, 7.2 Hz), 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, 3H, J = 1Hz) 2.19-2.02 (m, 3H), 1.91 (tt, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.02-0.82 (m, 4H).

EJEMPLO 107

(S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



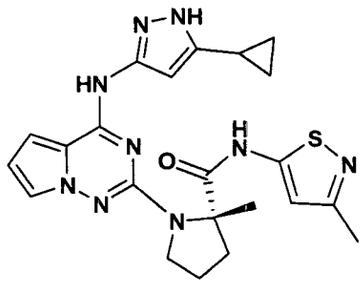
La diisopropiletilamina (1.2 ml, 6.8 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (500 mg, 1.36 mmol), 2-amino-5-cloroltiazol (915 mg, 6.8 mmol), y HATU (774 mg, 2.04 mmol) en NMP seco (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45°C durante 18hrs. Otros 774mg HATU y 1.2ml diisopropiletilamina se agregó. La mezcla se calentó a 60°C durante 42hrs. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el

producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al dejo el producto (104 mg, 16% de rendimiento): EM: 484 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.38 (dt, 1H, J = 11.9, 7.3 Hz), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.92 (tt, 1H, J = 5.2, 8.5 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.05-0.81 (m, 4H).

EJEMPLO 108

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida



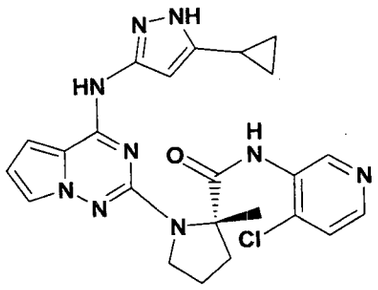
La diisopropiletilamina (0.095 ml, 0.55 mmol) se agregó a una solución agitada de 68A (40 mg, 0.11 mmol), 5-amino-3-metilisotiazol HCl (50 mg, 0.33 mmol), y HATU (63 mg, 0.165 mmol) en dimetilformamida seca (0.5 ml) a temperatura

ambiente. La mezcla se calentó a 45°C durante 40hrs. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al dejo el producto (2.8 mg, 5.5% de rendimiento): EM: 464 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.08 (br, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.02-0.90 (m, 3H), 0.85 (m, 1H).

EJEMPLO 109

(S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



109A.

El ácido 68A (8.0 g, 21.8 mmol) se disolvió en 100 ml NMP y la solución se enfrió a 0°C. Etil diisopropilamina

(26.7 ml, 153 mmol, 7 equiv.) se agregó, seguido por cloruro de pivaloilo (26.7 ml, 87.1 mmol, 4 equiv.). El baño de hielo se removió y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua-hielo y 200 ml solución $NaHCO_3$ acuosa saturada se agregaron. El baño de hielo se removió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego se transfirió en un embudo de separación cargado con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada, luego 0.5 M solución de ácido cítrico acuoso, luego $NaHCO_3$, luego salmuera. Se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró in vacuo para dar 11.86 g producto crudo como un aceite, el cual se usó sin purificación adicional. El isómero mayor puede aislarse analíticamente puro por cristalización de dietiletil éter.

109B.

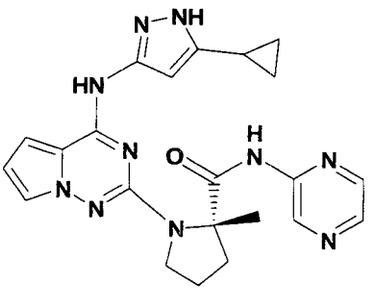
El MeMgBr (3M en éter, 0.3ml, 0.9mmol) se agregó a una solución de 4-cloropiridin-3-amina (142mg, 1.1mmol) en THF (1ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 mins. Una solución de pivaloato 109A (47mg, 0.11mmol) en 0.5ml THF se agregó a la mezcla de arriba. Después de 1hr de agitación a temperatura ambiente, 1.5ml de 7M NH_3 en MeOH se agregó y se agitó

durante 20mins. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes deja al dejo el producto (23 mg, 44% de rendimiento): EM: 478 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.91 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.42 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 1.2, 4.2 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.17 (br, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.54 (ddd, 1H, J = 12.1, 6.4, 6.2 Hz), 2.21-2.07 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.87(m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.67 (m, 1H).

EJEMPLO 110

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

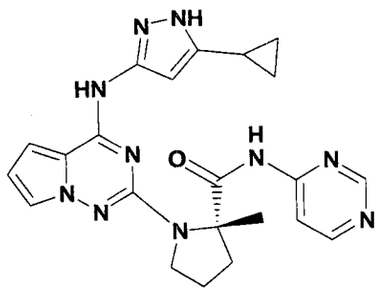


La aminopirazina (317 mg, 3.3 mmol, 4.75 equiv.) se disolvió en 10 ml THF y la solución se enfrió a -78°C. Una

solución de MeMgBr en éter (1.0 ml, 3 M, 3.0 mmol, 4.3 equiv.) se agregó y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos. Una solución de intermediario de pivaloato 109A (isómero mayor cristalizado, 305 mg, 0.70 mmol) en 10 ml THF se agregó y la mezcla se agitó a -78°C durante 3.5 horas, luego durante la noche a -20°C. La solución NH_4Cl acuosa saturada (7 ml) y 7 ml solución NH_4OH acuosa se agregaron y la mezcla se agitó durante 24 horas a 20°C. La mezcla se vació en un embudo de separación cargado con 150 ml agua y 150 ml acetato de etilo y se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, gradiente hexanos - (EtOAc +1%Et_3N) 3:1 hasta 0:1 (2.88 l, 24 fracciones), seguido por HPLC preparativa. El producto que contienen las fracciones se filtró a través de un cartucho MCX y el producto se eluye con NH_3 en MeOH. La evaporación de los volátiles y recristalización de acetona/agua dio 183.8 mg de cristales. (59% de rendimiento). EM: 445 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 300MHz, δ) 9.37 (d, 1H, J = 1 Hz), 8.24 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J = 1.7, 2.5 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 4.5, 1.7 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 4.5, 2.5 Hz), 6.15 (br, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.48 (ddd, 1H, J = 12.2, 6.0, 5.7 Hz), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).

EJEMPLO 111



El MeMgBr (3M en éter, 0.3ml, 0.9mmol) se agregó a una solución de pirimidin-4-amina (105mg, 1.1mmol) en THF (1ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5mins. Una solución de 109A (47mg, 0.11mmol) en 0.5ml THF se agregó a la mezcla de arriba. Después de 1hr agitación a temperatura ambiente, 1.5ml de 7M NH_3 en MeOH se agregó y se agitó durante 20mins. La mezcla cruda se diluyó con metanol y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. El producto de base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes dejo el producto (4.3 mg, 8.8% de rendimiento): EM: 445 (M+H)+.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 500MHz, δ) 8.70 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 1.1, 5.9 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 1.6, 2.5 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 1.6, 4.6 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 2.5, 4.6 Hz), 6.13 (br, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.88 (tt,

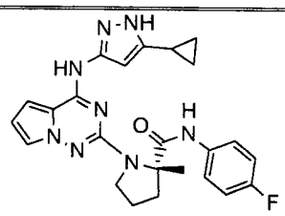
030416

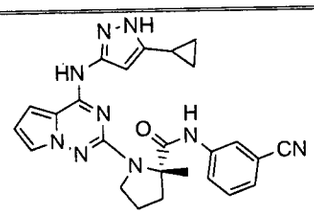
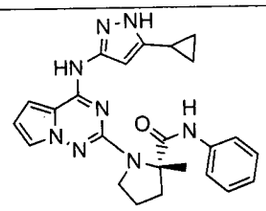
1H, J = 5.5, 8.2 Hz), 1.72 (s, 3H), 1.03-0.75 (m, 4H).

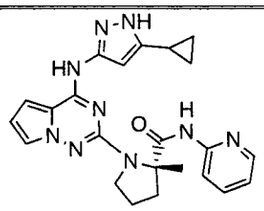
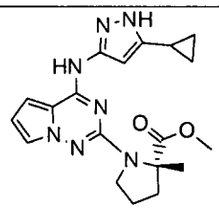
EJEMPLOS 112 HASTA 163

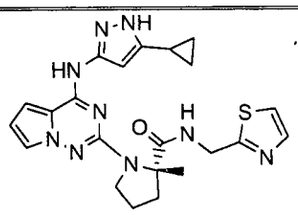
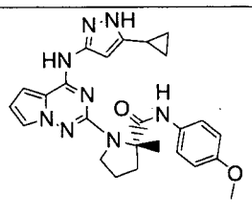
La tabla 7 contiene los ejemplos 112 hasta 115; 117 hasta 128; 131 y 132 los cuales se prepararon usando los procedimientos descritos arriba en el ejemplo 104. El ejemplo 116 fue un subproducto presente en los ejemplos de arriba. Los ejemplos 129, 130, 133 hasta 155 se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo 109. Los ejemplos 156 hasta 162 también aparecen en la tabla.

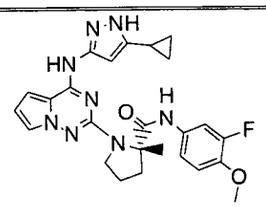
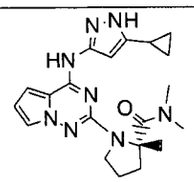
TABLA 7

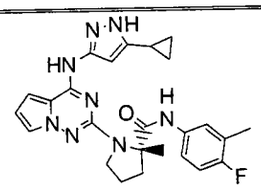
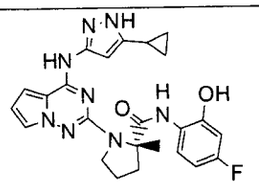
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
112	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluorofenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.303(a) 6.453(d)	461

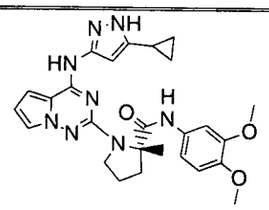
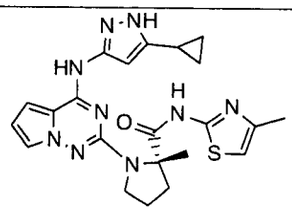
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
113	 (S)-N-(3-cianofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.293(a) 6.346(d)	468
114	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida	1.277(a) 6.395(d)	443

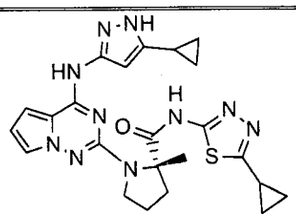
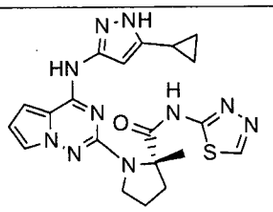
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
115	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.203(a) 5.793(d)	444
116	 (S)-metil-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato	1.248(a) 6.38(d)	382

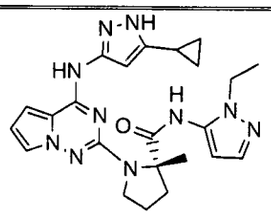
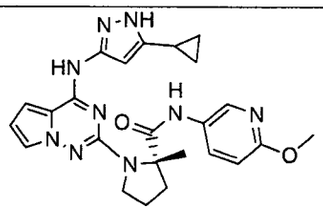
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
117	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-ililmetil)pirrolidina-2-carboxamida	1.195(j) 6.73(h) 8.36(i)	464
118	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-metoxifenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.29(a) 6.27(b)	473

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
119	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.322(a) 6.42(b)	491
120	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N,N,2-trimetilpirrolidina-2-carboxamida	2.177(e)	395

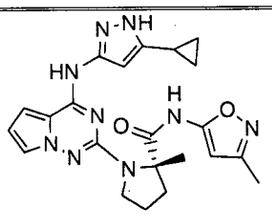
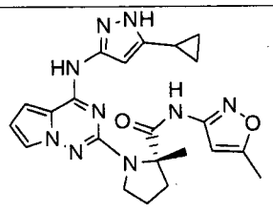
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
121	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.407(a) 6.915(b)	475
122	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.302(a) 6.421(b)	477

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
123	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.58(c) 6.281(d)	503
124	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.675(c) 6.576(d)	464

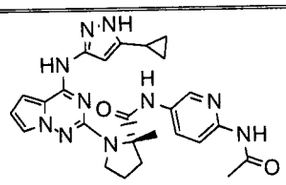
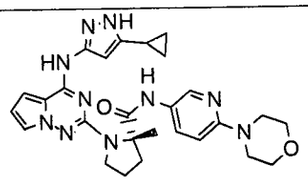
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
125	 (S)-N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.728(c) 6.836(d)	491
126	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.57(c) 6.14(d)	451

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
127	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1-etiletil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.127(a) 5.905(d)	461
128	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.220(a) 6.063(d)	474

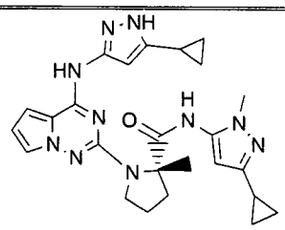
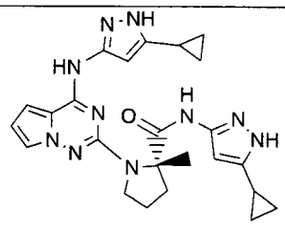
425

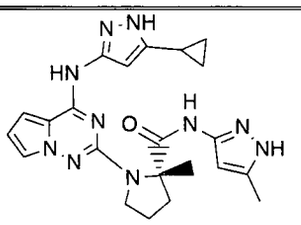
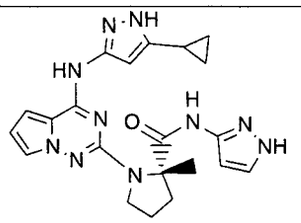
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
129	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisoxazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.308(j) 7.99(h) 9.32(i)	448
130	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.34(j) 7.93(h) 9.40(i)	448

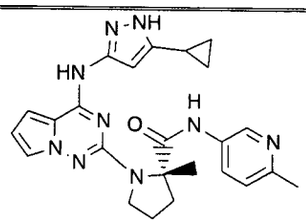
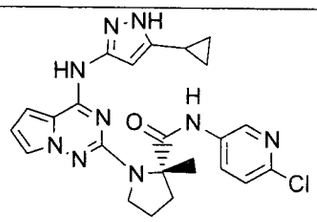
000425

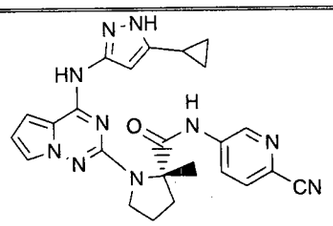
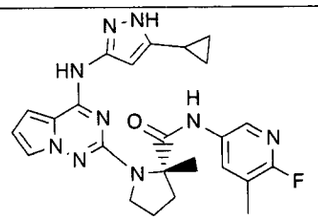
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
131	 (S)-N-(6-acetamidopiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.528(f)	501
132	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.157(a) 5.443(b)	529

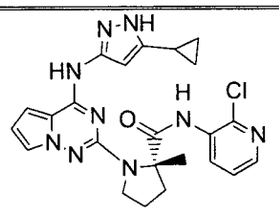
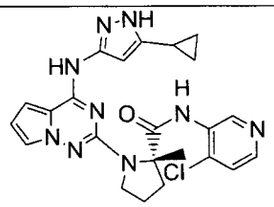
080427

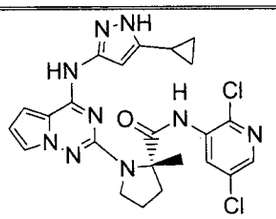
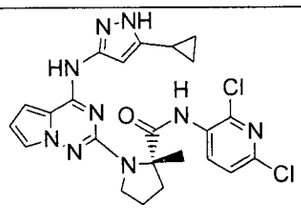
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
133	 (S)-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.21(a) 6.146(b)	487
134	 (S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.165(a) 5.97(b)	473

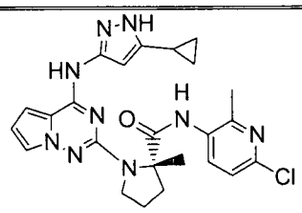
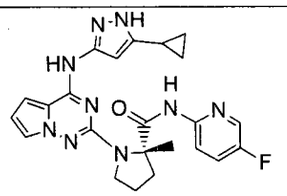
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
135	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.088(a) 5.613(b)	447
136	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.053(a) 5.563(b)	433

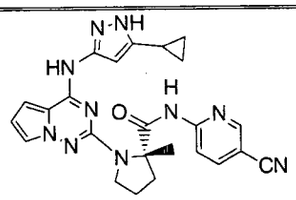
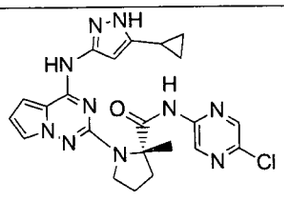
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
137	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.167(a) 5.573(b)	458
138	 (S)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.302(a) 6.35(b)	478

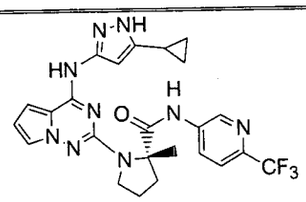
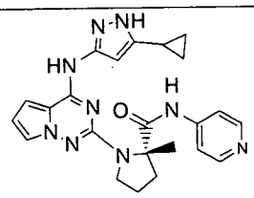
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
139	 (S)-N-(6-cianopiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.295(a) 6.325(b)	469
140	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.29(a) 6.375(b)	476

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
141	 (S)-N-(2-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.338(a) 6.45(d)	478
142	 (S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.267(a) 6.036(d)	478

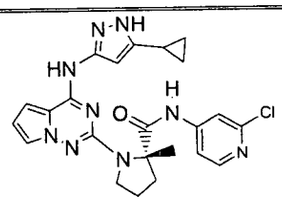
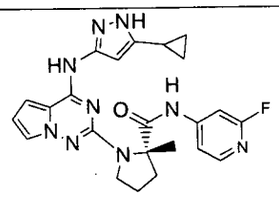
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
143	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,5-dicloropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.568(a) 7.631(d)	512
144	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.51(a) 7.106(d)	512

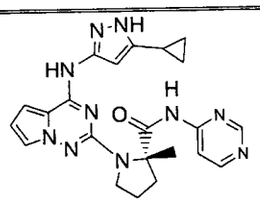
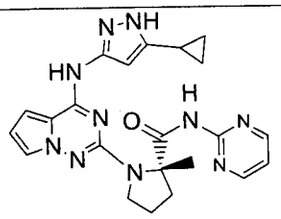
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
145	 (S)-N-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.308(a) 6.183(d)	492
146	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.343(a) 6.513(d)	462

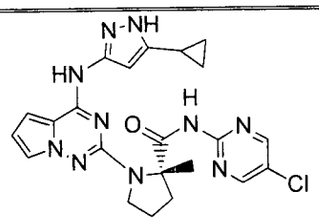
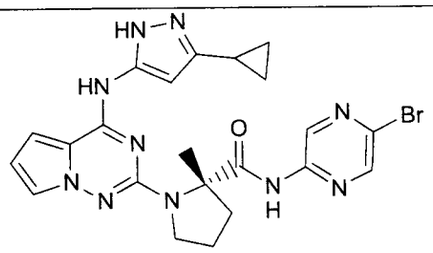
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
147	 (S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.368(a) 6.601(d)	469
148	 (S)-N-(5-cloropirazin-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.395(a) 6.943(d)	479

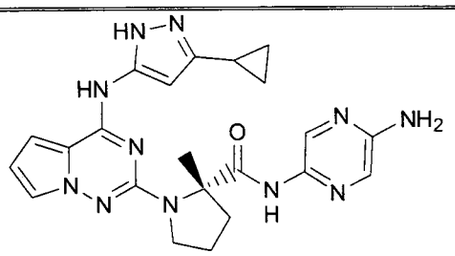
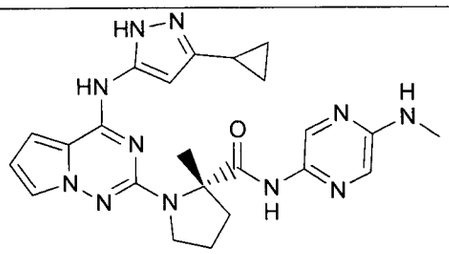
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
149	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.425(a) 6.711(d)	512
150	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(piridin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.21(a) 5.79(b)	444

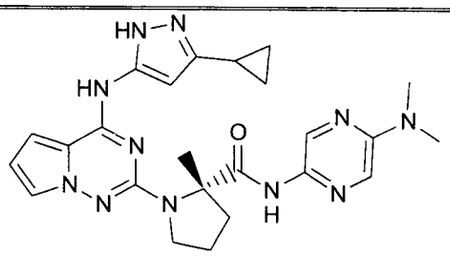
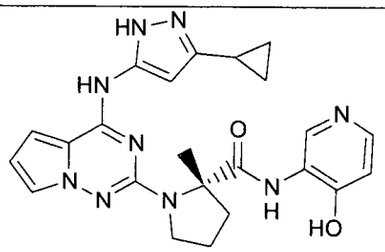
056436

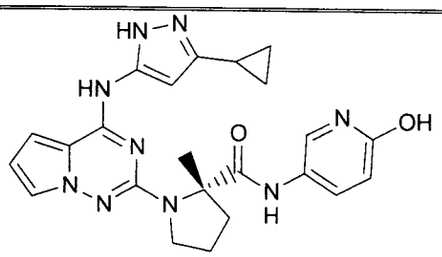
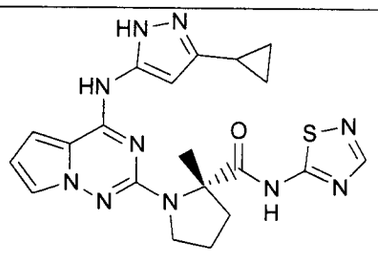
Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
151	 (S)-N-(2-cloropiridin-4-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.35(a) 6.786(b)	478
152	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.31(a) 6.556(b)	462

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
153	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirimidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.178(a) 6.101(b)	445
154	 (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	1.11(a) 5.53(b)	445

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
155	 (S)-N-(5-cloropirimidin-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.227(a) 6.12(b)	479
156	 (S)-N-(5-bromopirazin-2-il)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	3.39(k)	523

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
157	 (S)-N-(5-aminopirazin-2-il)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	2.77(k)	460
158	 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-(metilamino)pirazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.80(k)	474

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
159	 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	3.02(k)	488
160	 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	1.71(l)	460

Ejemplo	Estructura	Tiempo de retención HPLC	$(M+H)^+$
161	 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-hidroxipiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida	2.72(k)	460
162	 (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida	2.79(m)	451

Condiciones HPLC para los ejemplos 104 hasta 162:

a: columna Phenomenex C18 4.6 x 30 mm, 2 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 10mm Acetato de amonio; Solvente B: 95% CH_3CN - 5% H_2O - 10mm Acetato de amonio.

b: columna Phenomenex C18 4.6 x 50 mm, 10 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 10% CH_3OH - 90% H_2O - 0.1% TFA; Solvente B: 90% CH_3OH - 10% H_2O - 0.1% TFA.

c: columna Phenomenex C18 4.6 x 30 mm, 2 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 10% CH_3OH - 90% H_2O - 0.1% TFA; Solvente B: 90% CH_3OH - 10% H_2O - 0.1% TFA.

d: columna Xterra MS C18 4.6 x 50 mm, 10 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 10% CH_3OH - 90% H_2O - 0.1% TFA; Solvente B: 90% CH_3OH - 10% H_2O - 0.1% TFA.

e: columna Phenomenex C18 4.6 x 30 mm, 3 min gradiente, 0-100% B, 4 ml/min. Solvente A: 10% CH_3OH - 90% H_2O - 0.1% TFA; Solvente B: 90% CH_3OH - 10% H_2O - 0.1% TFA.

f: columna Phenomenex C18 4.6 x 30 mm, 3 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 10mm Acetato de amonio; Solvente B: 95% CH_3CN - 5% H_2O - 10mm Acetato de amonio.

g: columna Phenomenex C18 3.0 x 50 mm, 10 um, 2 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 10% CH_3OH - 90% H_2O - 0.1% TFA; Solvente B: 90% CH_3OH - 10% H_2O - 0.1% TFA.

h: columna Waters Sunfire C18 4.6 x 150 mm, 3.5 um, 10 min gradiente, 10-90% B, 1 ml/min. Solvente A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA; Solvente B: 90% CH_3CN - 10% H_2O - 0.1% TFA.

i: columna Waters Sunfire C18 4.6 x 150 mm, 3.5 um, 10 min gradiente, 10-90% B, 1 ml/min. Solvente A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 10 mM Acetato de amonio; Solvente B: 90% CH_3CN - 10% H_2O - 10 mM Acetato de amonio.

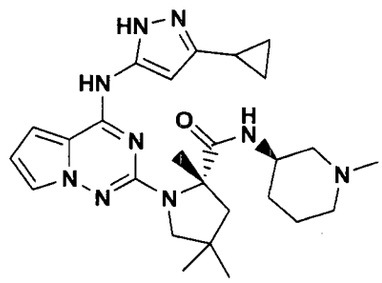
j: columna Phenomenex C18 4.6 x 50 mm, 2 min gradiente, 0-100% B, 5 ml/min. Solvente A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 10mm Acetato de amonio; Solvente B: 95% CH_3CN - 5% H_2O - 10mm Acetato de amonio.

k: columna Phenomenex-Luna 4.6x50mm S10, 4 min gradiente, 0-100% B, 4 ml/min, Solvente A: 10% metanol - 90% agua - 0.1% TFA; Solvente B: 90% metanol - 10% agua - 0.1% TFA.

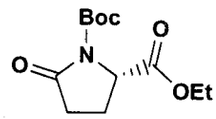
l: columna Phenomenex-Luna 3.0x50mm S10, 2 min gradiente, 0-100% B, 4 ml/min, Solvente A: 10% metanol - 90% agua - 0.1% TFA; Solvente B: 90% metanol - 10% agua - 0.1% TFA.

EJEMPLO 163

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-dimetil-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



163A. 2-etiletil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-Butilo

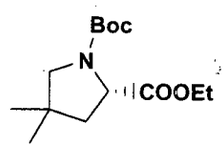


A una solución de 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (S)-etiletilo (20 g, 0.127 mol) y di-terc-butil-dicarbonato (30.5 g, 0.14 mol) en acetonitrilo (150 ml) se agregó 4-(dimetilamino)piridina (1.55 g, 0.013 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (30% EtOAc/hexano) para dar 163A (32.5 g, 100%) como un aceite.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.58 (1H, dd, J = 3.0, 9.5 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.56 - 2.66 (1H, m), 2.48 (1H, ddd, J = 3.8, 9.6, 13.1 Hz), 2.25 - 2.35 (1H, m), 1.97 -

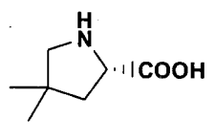
2.04 (1H, m), 1.48 (9H, s), and 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

163B. 2-etiletil 4,4-dimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-Butilo



El 2-etiletil 4,4-dimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-Butilo se preparó de la 2-etiletil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo de conformidad a los procedimientos descritos en J. Org. Chem., 59, 1994, 4327-4331.

163C. Ácido (S)-4,4-Dimetilpirrolidina-2-carboxílico



A una solución de 2-etiletil 4,4-dimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (1.0 g, 3.7 mmol) en MeOH/H_2O/THF (20/15/10 ml) se agregó monohidrato hidróxido de litio (0.78 g, 18.5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió y el residuo resultante se acidificó con ácido fosfórico hasta pH 3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se evaporó para producir el producto

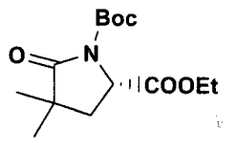
crudo (0.82 g, 91%).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 4.21 (m, 1H), 3.24 - 3.29 (m, 1H), 3.11- 3.14 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), y 1.04 (s, 3H).

El material crudo de arriba se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y ácido trifluoroacético (5 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Después de que se concentró hasta secarse, el residuo se pasó a través de un cartucho MCX, el cartucho se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción delos solventes dio (163C) como un sólido (450 mg, 93%).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 3.28 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.24 - 2.30 (m, 1H), 1.95 - 2.00 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), y 1.16 (s, 3H).

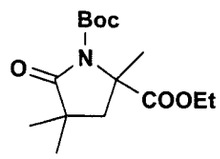
163D. 2-etiletil 4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-Butilo



El 2-etiletil 4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-Butilo (163D) se preparó de la 2-etiletil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo de conformidad a los procedimientos descritos en J. Org. Chem., 59, 1994, 4327-4331.

090447

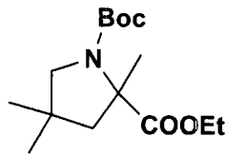
163E. 2-etiletil 2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-Butilo



A una solución de 2-etiletil 4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (163D) (10 g, 0.035 mol) en THF seco (60 ml) se agitó a -78°C bajo nitrógeno se agregó una solución 1 M de hexmetildisilazida de litio en THF (38.5 ml, 0.038 mol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, yodometano (5.4 g, 0.038 mol) en THF (5 ml) se agregó, y la mezcla luego se agitó 1h, se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10 - 20% EtOAc/hexano) para proporcionar (163E) (8.2 g, 72%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)) δ 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.12 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.84 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.68 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (3H, s), and 1.22 (3H, s). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 179.00, 173.41, 149.65, 83.51, 62.61, 61.61, 45.62, 40.96, 27.95 (3C), 27.51, 26.75, 25.06, y 14.06.

163F. 2-etiletil 2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-Butilo



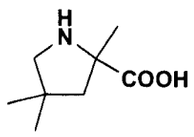
Una solución 1.0 M de trietiletilborohidruro de litio en THF (36 ml, 0.036 mol) se agregó a una solución de 2-etiletil 2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (163E) (9 g, 0.031 mol) en THF (60 ml) a -78°C bajo nitrógeno. Después de 2h, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y se calentó a 0°C. Una solución de H_2O_2 (30%, 8 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El solvente orgánico se removió in vacuo y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El producto crudo se uso sin purificación adicional.

Una solución del producto crudo de arriba y trietiletilsilano (3.65 g, 0.032 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se enfrió a -78°C, y eterato de trifluoruro de boro (4.54 g 0.032 mol) se agregó gota a gota bajo nitrógeno. Después de 30 min, 3.65 g trietiletilsilano y 4.54 g de eterato de trifluoruro de boro se agregaron, y la mezcla resultante se agitó durante 2h a -78°C. La mezcla de reacción se apagó con solución $NaHCO_3$ saturada, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml),

080449

y se secó sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente y purificación por cromatografía instantánea (20% EtOAc/hexano) proporcionó 1- 2-etiletil 2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de terc-butilo (163F) (5.65 g, 62%).

163G. ácido 2,4,4-Trimetilpirrolidina-2-carboxílico

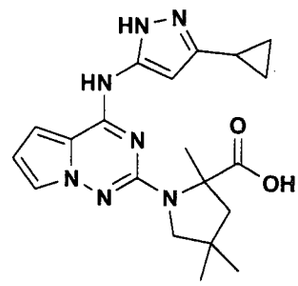


A una solución de 2-etiletil 2,4,4-trimetilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (5 g, 0.018 mol) en MeOH (15 ml), se agregó NaOH (2.1 g, 0.053 mol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se acidificó hasta pH 3 con ácido fosfórico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un sólido el cual se usó para la siguiente etapa sin separación.

El ácido crudo de arriba se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), Ácido trifluoroacético (5 ml) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se pasó a través de un cartucho MCX y se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción de los solventes dio (163G) (2.17 g, 79%) como un sólido.

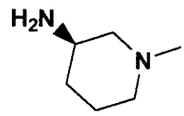
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz)) δ 3.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.37 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.75 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.55 (3H, s), 1.15 (3H, s), and 1.10 (3H, s). ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz)) δ 177.56, 71.68, 57.92, 51.50, 40.15, 27.41, 26.86, y 24.63.

163H. Ácido 1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxílico



La sal de clorohidrato del ácido 2,4,4-Trimetilpirrolidina-2-carboxílico 163G (500 mg, 2.58 mmol) se disolvió en NMP (3 ml). El 1C (160 mg, 0.57 mmol) y terc-butóxido de potasio (565 mg, 5.03 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó en un microondas a 200°C durante 20 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar compuesto 163H (146 mg, 65%). EM: 396 (M+H)+; HPLC Tiempo de retención: 3.57 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 4 min gradiente, 4 ml/min).

163I. (R)-1-metilpiperidin-3-amina



El cianoborohidruro de sodio (4.51 g, 0.075 mol) se agregó en porciones a una mezcla de piperidin-3-ililcarbamato de (R)-terc-butilo (10 g, 0.05 mol), 30% solución de agua de formaldehído (7.5 ml), y metanol (75 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Después de la extracción, las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4. La concentración in vacuo, dio el compuesto N-metilo como un aceite el cual se usó directamente sin purificación adicional. A una solución del material crudo previamente obtenido en metanol (60 ml) se agregó 4N HCl dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6h. Después de la concentración in vacuo, el residuo se trituró con éter. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol enfriado en hielo para dar el compuesto del título como un sólido (4.01 g, 72%). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 3.54 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.97 (1H, m), 1.67 - 1.87 (3H, m), 1.56 - 1.61 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.15 - 1.42 (1H, m).

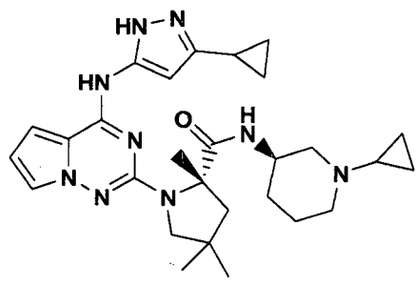
La diisopropiletilamina (509 mg, 3.95 mmol) se agregó a una mezcla de ácido (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-

432

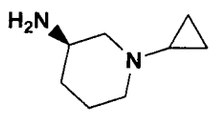
pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxílico (163H) (300 mg, 0.79 mmol), (R)-1-metilpiperidin-3-amina (221 mg, 1.58 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0.95 mmol), clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etiletil-carbodiimida (455 mg, 2.37 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se aplicaron en un cartucho MCX y luego se mojaron con metanol. La base libre se eluyó con una solución 2N de amonio en metanol y la remoción det los solventes dio (163) (150 mg, 40% de rendimiento): EM: 478 $(M+H)^+$ HPLC Tiempo de retención: 2.62 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

EJEMPLO 164

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxamida



164A.

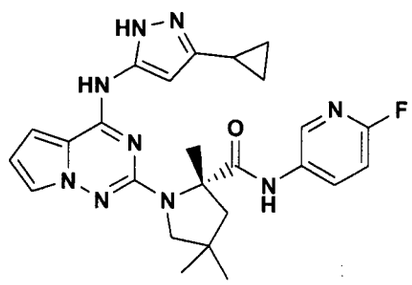


La (R)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina se preparó usando un método similar a aquel descrito por el ejemplo 163I.

La (S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxamida se preparó usando los mismos procedimientos como se describe por el compuesto (163). EM: 478 $(M+H)^+$ HPLC Tiempo de retención: 2.62 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

EJEMPLO 165

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxamida



La (S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-

fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidina-2-carboxamida se preparó usando el mismo método como se describe por 104. La mezcla racémica se separó por columna SFC quiralcel OD-H, 4.6x250mm, 5 um durante 10 min. Las fracciones con t = 6.77 min se colectaron.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.17 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.41 (1H, m), 6.91 - 6.94 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.49 - 6.51 (1H, m), 6.03 (1H, s), 3.48 - 3.55 (2H, m), 2.48 (1H, d, J = 13.3 Hz), 1.99 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.71 (3h, s), 1.64 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.16 (3H, s), 0.78 - 0.82 (2H, m), 0.78 (1H, m) y 0.57 (1H, m).

El HPLC Tiempo de retención = 20.22 min. (columna Waters Xterra 4.6x150mm, 3.5 um durante 30 min.). EM: 490 $(M+H)^+$ HPLC Tiempo de retención: 3.29 min (Columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

Condiciones HPLC analíticas para los ejemplos 166 hasta 225, 240 hasta 240A, 244 hasta 246 y 251 hasta 317

Análisis CL/EM:

Todos los datos CL/EM (a menos de que se indique de otra manera) se obtuvieron en un Shimadzu HPLC en conjunto con un espectrómetro de masa de ión positivo Micro-Mass usando una columna Phenomenex-Luna 4.6 x 50 mm 10 micrones, a una relación de flujo de 4 ml/min y un gradiente lineal de

100% A (10% Metanol - 90% Agua - 0.1% TFA) hasta 100% B (90% Metanol - 10% Agua - 0.1% TFA) durante 3 min. La detección UV se llevó a cabo ya sea en 220 o 254 nM. El tiempo de retención obtenido de estos datos CL/EM se reportó como CL/EM tiempo de retención = x min.

HPLC de fase inversa preparativa (RP):

Esto se llevó a cabo usando una columna Waters Atlantis 30 x 100 mm 5 micrones o una columna Phenomenex-Luna 30 x 100 mm 10 micrones con elución de gradiente lineal usando la relación establecida del solvente A (10% Metanol - 90% Agua - 0.1% TFA) y solvente B (90% Metanol - 10% Agua - 0.1% TFA) durante el periodo de tiempo establecido (típicamente desde 10-13 min) usando una relación de flujo de ya sea 35 ó 36 ml/min. Un ejemplo típico deberá tener el gradiente lineal de 15% B (85% A) hasta 90% B (10% A) durante 12 min. La detección UV se conduce a 254 nM.

Varios de los productos finales se aislaron como sus bases libres por pasar las fracciones apropiadas de la purificación HPLC preparativa (usando el método descrito arriba) a través de un Cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) o 6 gramos (35 cc) Waters Oasis® MCX. La elución con metanol HPLC sirve para concentrar el producto en el cartucho y la remoción del TFA. La elución posterior con 2.0M NH_3 en metanol (Aldrich), seguido por evaporación, dio la base libre

456

de los productos finales.

Cromatografía en gel de sílice de fase normal analítica y preparativa

La cromatografía de gel de sílice preparativa se llevó a cabo en un sistema Biotage Horizon™ HPFC™ (a menos de que se indique de otra manera) usando cartuchos pre-empaquetados comercialmente disponibles Biotage (cartuchos FLASH 25+™, FLASH 40+™, FLASH 65i™) usando las condiciones (relación de flujo, cargado de muestra, tamaño de volumen de columna, fracción de tamaño colectado, etc.) recomendados en el manual Biotage para el cartucho apropiado. El solvente de elución y condiciones de gradiente variaron y se describen en los ejemplos aplicables citados a continuación. Las fracciones se analizaron por purificación por cromatografía de capa delgada en gel de sílice (CCD) usando placas precalentadas MercK KGaA en gel de sílice 60F F_{254} por cromatografía de capa delgada (2.5 x 7.5 cm, 250 µm de espesor) obtenidas de VWR Scientific. Los compuestos se visualizaron en estas placas CCD ya sea por técnicas UV o de teñido apropiadas (ie I_2).

En los ejemplos a continuación, el tiempo de retención de la HPLC de fase inversa analítica se obtuvo en un sistema HPLC Shimadzu con uno o más de los siguientes métodos (a menos de que se indique de otra manera):

Método A: columna Waters X-Terra HPLC, 4.6 x 150 mm, 3.5 micrones, 1 ml/min relación de flujo, linear gradiente desde 95% A (95:5 Agua: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Agua, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) hasta 100% B durante 15 min. La detección UV se conduce a 254 nM.

Método B: columna Phenomenex Gemini HPLC, 4.6 x 150 mm, 5 micrones, 1 ml/min relación de flujo, gradiente lineal de 95% A (95:5 Agua: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Agua, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) hasta 100% B durante 15 min. La detección UV se conduce a 254 nM.

Método C: columna Waters X-Bridge HPLC, 4.6 x 150 mm, 5 micrones, 1 ml/min relación de flujo, gradiente lineal de 95% A (95:5 Agua: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Agua, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) hasta 100% B durante 20 min. La detección UV se conduce a 254 nM.

Método D: columna Phenomenex Luna HPLC, 4.6 x 150 mm, 5 micrones, 1.5 ml/min relación de flujo, gradiente lineal de 100% A (90:10 HPLC Agua:Metanol, 0.1% TFA) / 0% B (90:10 HPLC Metanol:Agua, 0.1% TFA) hasta 100% B durante 15 min. La detección UV se conduce a 254 nM.

Método E: columna Waters X-Terra HPLC, 4.6 x 150 mm, 3.5 micrones, 1 ml/min relación de flujo, gradiente lineal de 95% A (95:5 Agua: CH_3CN, 10 mM NH_4HCO_3, pH 7.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Agua, 10 mM $NH_4HCO_3^-$, pH 7.8) hasta 100% B durante 20 min. La detección UV se conduce a 254 nM. El

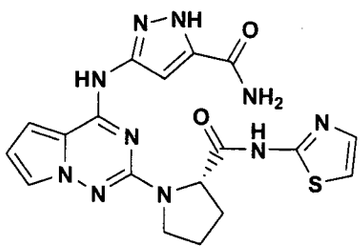
UM458

tiempo de retención obtenido de los datos HPLC analíticos (métodos A-E) reportador en minutos.

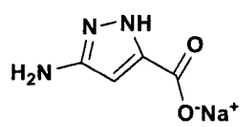
Método F: columna Waters Atlantis C18 HPLC, 4.6 x 150 mm, 3 micrones, 1 ml/min relación de flujo, gradiente lineal de 95% A (95:5 Agua: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH_3CN:Agua, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) hasta 100% B durante 30 min. La detección UV se conduce a 254 nM.

EJEMPLO 166

(S)-3-(2-(2-(tiazol-2-ililcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



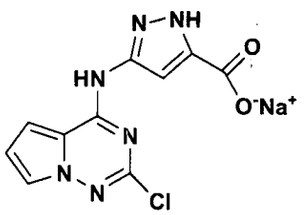
166A. Ácido 3-Amino-1H-pirazol-5-carboxílico, sal de sodio



A una solución agitada de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (6 g, 38.2 mmol) en metanol (300 ml) bajo nitrógeno se agregó 750 mg catalizador Pearlman y 750 mg catalizador DeGussa. La reacción se mojó con nitrógeno, luego se purgó con hidrógeno y se permitió agitar durante 16h bajo

1 átomo de hidrógeno. La reacción se monitoreó por CL/EM y cuando se completó, se mojó con nitrógeno y 38.2 ml 1.0 M NaOH se agregó. El catalizador se filtró a través de un tapón de celite y el solvente se removió in vacuo para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo: EM: 255 $(2M+H)^+$; CL/EM ret. t = 0.18 min (columna Phenomenex-Luna 4.6 x 50 mm 10 micrones, relación de flujo de 5 ml/min y un gradiente lineal de 100% A (10% Metanol - 90% Agua - 0.1% TFA) hasta 40% B (90% Metanol - 10% Agua - 0.1% TFA) durante 3 min).

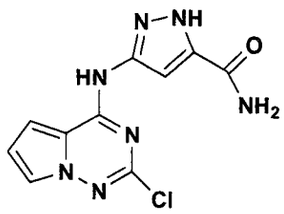
166B. Ácido 3-(2-cloropirrolo[1,2f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxílico, sal de sodio



A una solución agitada de compuesto del 1B (2.4 g, 12.7 mmol) en alcohol de isopropilo (120 ml) se agregó una solución de 166A (2.04g, 13.7 mmol) se disolvió en HPLC agua (60 ml), seguido por N,N-diisopropiletilamina (4.4 ml, 25.4 mmol). La solución resultante se permitió agitar a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se enfrió a -20°C durante 30 min., el sólido se colectó por filtración y luego se secó in vacuo durante 18h para dar el compuesto del

título (2.0 g, 53%) como un sólido: EM: 279,281 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.11 min; ^1H RMN (d6-DMSO) δ 12.62 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H); 7.39 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H).

166C. 3-(2-cloropirrolo[1,2f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida

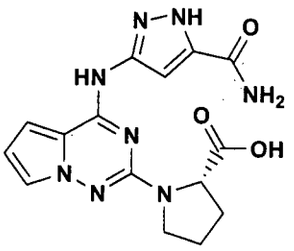


A una solución agitada del material de 166B (9.5g, 31.56 mmol) en DMF anhidro (70 ml) se agregó cloruro de amonio (17g, 315.6 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4.3g, 31.56 mmol) y la suspensión resultante se mojó con nitrógeno y se permitió agitar durante 15 min a temperatura ambiente. El clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etiletilcarbodiimida (12.1g, 63.12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (110 ml, 631 mmol) se agregaron y la reacción se mojó con nitrógeno y se permitió agitar a temperatura ambiente durante la noche. El CL/EM mostró una mezcla del material de partida así como el producto deseado. El clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etiletilcarbodiimida adicional (3g, 15.65 mmol), cloruro de amonio (4.25g, 79.4 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (28 ml,

080461

158 mmol) se agregaron y la reacción se permitió agitar a temperatura ambiente durante 16h. El CL/EM mostró que la reacción se completó. El material insoluble se filtró apagado y se lavó con 150 ml de DMF y el solvente se removió in vacuo para proporcionar un aceite. Agua grado HPLC (475 ml) se agregó y el precipitado formado el cual se colectó por filtración, se lavó con una cantidad pequeña de agua, y se secó in vacuo para dar el compuesto del título (7.75g, 88%) como un sólido. EM: 278,280 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.88 min; ^{1}H RMN (d6-DMSO): δ 13.32 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.13 (m, 2H), 6.72 (s, 1H).

166D. Ácido (S)-1-(4-(5-ilcarbamoil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



A una solución agitada del material de 166C (550 mg, 1.98 mmol) en NMP anhidro (15 ml) se agregó una solución de ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico (7.4g, 64 mmol) que se trató previamente con 5 M NaOH (9 ml , 45 mmol) para formar su sal de sodio. La N,N-diisopropiletilamina (345 µl, 1.98

080462

mmol) luego se agregó y la reacción se puso a reflujo con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 24h en una botella a presión. El producto se purificó por HPLC preparativa (usando 5 % solvente B hasta 100 % solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron en un Speed Vac para dar 485 mg (69%) del compuesto del título como un sólido: EM: 357 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.98 min.

A una solución agitada del material de 166D (28 mg, 0.078 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (1.1 ml) se agregó 2-Aminotiazol (23.5 mg, 0.234 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4 mg, 0.03 mmol). La solución se mojó con nitrógeno y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (89 mg, 0.172 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (824 µl, 0.473 mmol) se agregaron y la solución resultante se permitió agitar a temperatura ambiente durante 6 h, luego se calentó 50°C durante 1h. El producto se purificó por HPLC preparativa (usando 0 % solvente B hasta 100 % solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesaron hasta el compuesto del título 166, obtenido como su base libre, usando 1 gramo (20 cc) cartucho de extracción Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba para dar 9.6 mg de un sólido, como una mezcla de enantiómeros: EM: 439 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.07 min; HPLC (Método D) tiempo de

retención. = 13.2 min.

EJEMPLOS 167 HASTA 178

La tabla 8 contiene los ejemplos 167 hasta 178 los cuales se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 166E. Notar que el clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etiletilcarbodiimida se usó intercambiablemente con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio; hidrato de 1-hidroxibenzotriazol se usó intercambiablemente con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; DMF se usó intercambiablemente con NMP; y N-metilmorfolina se usó intercambiablemente con N,N-diisopropiletilamina.

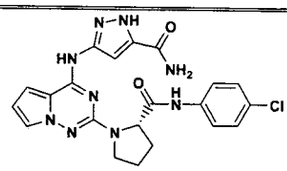
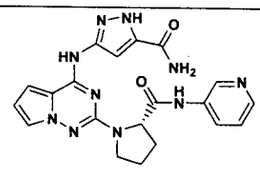
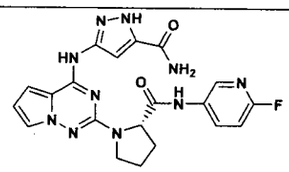
Nota: En los ejemplos 167 hasta 178, los compuestos son sales TFA y mezclas de enantiómeros, y se obtienen por evaporación in vacuo de las fracciones de cromatografía preparativa.

(#) HPLC Método

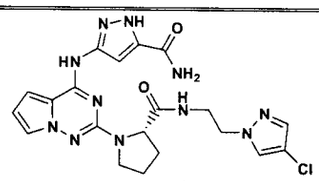
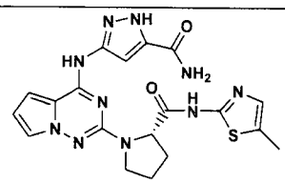
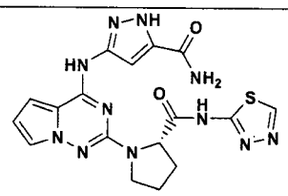
(*) Tiempo de retención HPLC

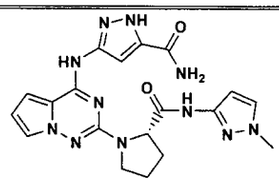
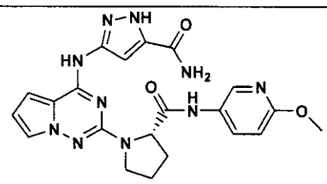
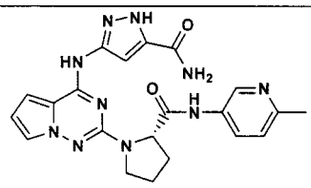
(&) CL/EM $(M+H)^+$

TABLA 8

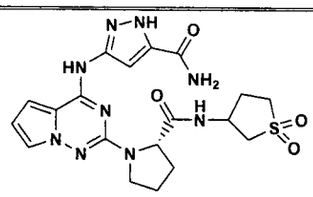
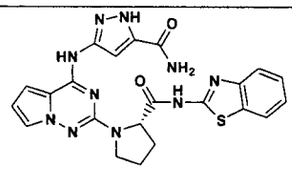
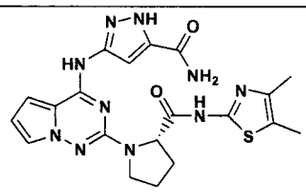
Ejemplo	Compuesto	#	*	&
167	 (S)-3-(2-(2-((4-clorofenil)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	15.2	466, 468
168	 (S)-3-(2-(2-(piridin-3-ililcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	12.4	433
169	 (S)-3-(2-(2-((6-fluoropiridin-3-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	13.8	451

080465

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
170	 (S)-3-(2-(2-((2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etiletil)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	14.5	484,486
171	 (S)-3-(2-(2-((5-metiltiazol-2-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	D	15.0	453
172	 (S)-3-(2-(2-((1,3,4-tiadiazol-2-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	7.7	440

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
173	 (S)-3-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	7.9	436
174	 (S)-3-(2-(2-((6-metoxipiridin-3-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	9.1	463
175	 (S)-3-(2-(2-((6-metilpiridin-3-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	8.34	447

090467

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
176	 3-(2-((S)-2-((tetrahidrotiofen-3-il-1,1-dioxido)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	7.7	474
177	 (S)-3-(2-(2-(benzo[d]tiazol-2-ililcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	B	10.6	489
178	 (S)-3-(2-(2-((4,5-dimetiltiazol-2-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	B	9.8	467

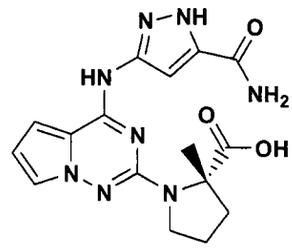
(#) HPLC Método

(*) Tiempo de retención HPLC

(&) CL/EM $(M+H)^+$

EJEMPLO 179

ácido (S)-1-(4-(5-ilcarbamoil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



A una botella de presión de 100 ml secada a la flama bajo nitrógeno se agregó ácido (S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (7.4g, 57.4 mmol), terc-butóxido de potasio (6.24 g, 55.6 mmol), y 13.6 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anhidro. La suspensión rosa resultante se mojó con nitrógeno, se agitó magnéticamente, y se sonicó hasta que al menos todos los sólidos se disolvieron. El compuesto de 166C (1.4g, 4.97 mmol) luego se agregó seguido por N,N-diisopropiletilamina (866 µl, 4.97 mmol) y la solución resultante se mojó con nitrógeno, luego se calentó hasta 155°C durante 72h. El producto se purificó por HPLC preparativa (usando 15 % solvente B hasta 90 % solvente B durante 10 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron para dar 1.2g (66%) del compuesto del título como un sólido: EM: 371 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.25 min; HPLC (Método A) tiempo de retención. 6.2 min.

030459

EJEMPLOS 180 HASTA 190

La tabla 9 contiene los ejemplos 180 hasta 190 los cuales se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 166E.

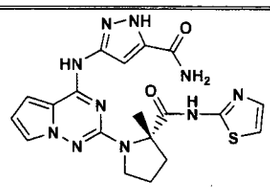
Nota: En los siguientes ejemplos, clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etiletilcarbodiimida y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol se usaron intercambiablemente; DMF se usó intercambiablemente con NMP y N-metilmorfolina se usó intercambiablemente con N,N-diisopropiletilamina.

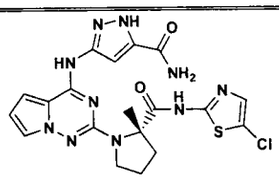
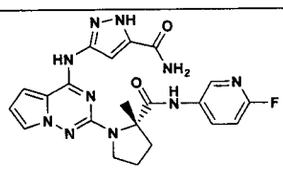
(#) HPLC Método

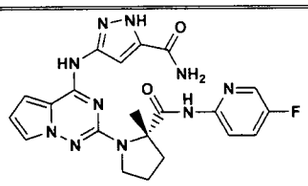
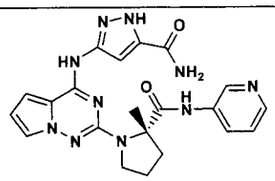
(*) Tiempo de retención HPLC

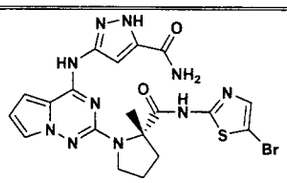
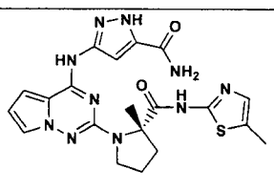
(&) CL/EM $(M+H)^+$

TABLA 9

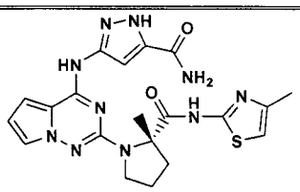
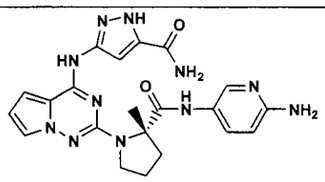
Ejemplo	Compuesto	#	*	&
180	 (S)-3-(2-(2-metil-2-(tiazol-2-ililcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	9.25	453

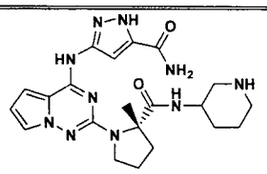
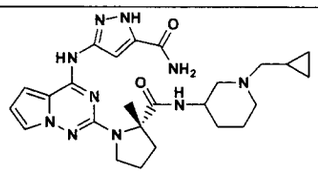
Ejemplo	Compuesto	#	*	&
181	 (S)-3-(2-(2-((5-clorotiazol-2-il)ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	10.88	487
182	 (S)-3-(2-(2-((6-fluoropiridin-3-il)ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	9.45	465

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
183	 (S)-3-(2-(2-((5-fluoropiridin-2-il)ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	10.0	465
184	 (S)-3-(2-(2-metil-2-(piridin-3-ililcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	8.42	447

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
185	 (S)-3-(2-(2-((5-bromotiazol-2-il)ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	11.15	531,533
186	 (S)-3-(2-(2-metil-2-((5-metiltiazol-2-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	10.22	467

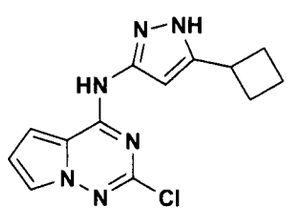
010473

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
187	 (S)-3-(2-(2-metil-2-((4-metiltiazol-2-il)ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	10.41	467
188	 (S)-3-(2-(2-((6-aminopiridin-3-il)ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	8.57	462

Ejemplo	Compuesto	#	*	&
189	 3-(2-((S)-2-metil-2-(piperidin-3-ililcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	7.75	453
190	 3-(2-((S)-2-((1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida	A	9.14	507

EJEMPLO 191

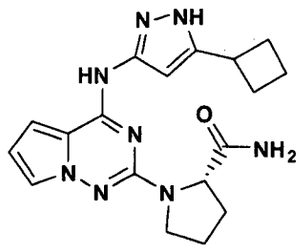
191A. 2-Cloro-N-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



- 000475

La 5-ciclobutil-1H-pirazol-3-amina (ver J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660) (89 mg, 0.65 mmol) se disuelve en alcohol isopropílico (2-3 ml), N,N-diisopropiletilamina (174 µl, 1.0 mmol) se agrega luego, seguido por el compuesto de **1B** (85 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 22 horas y el sólido precipitado se colecta por filtración, se lava con pocos ml de alcohol de isopropanol frío, y se seca *in vacuo* para dar 106 mg (81.5%) del compuesto del título como un sólido: EM: 289, 291 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.02 min.; HPLC (Método D) tiempo de retención 15.35 min.

191B. (S)-1-(4-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



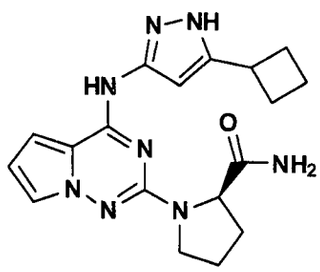
A un vial de 20 ml seco bajo nitrógeno se le agregó material de **191A** (45 mg, 0.156 mmol) y (S)-pirrolidin-2-carboxamida (89 mg, 0.78 mmol). El vial se selló y calentó puro a 95°C durante 72 h. El

- 000476

producto se purifica por HPLC preparativa (usando 5% solvente B hasta 100% solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba para dar 36 mg de la base libre del compuesto del título como un sólido: EM: 367 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.58 min; HPLC (Método D) tiempo de retención = 12.43 min.

EJEMPLO 192

(R)-1-(4-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

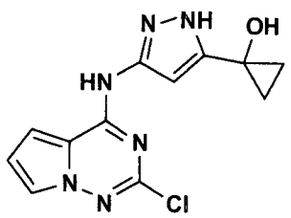


A un vial 20 ml seco bajo nitrógeno se agrega material de **191A** (45 mg, 0.156 mmol) y (R)-pirrolidin-2-carboxamida (89 mg, 0.78 mmol). El vial se sella y calienta puro a 95°C durante 72 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 5% solvente B hasta 100% solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el

producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba para dar 50 mg de la base libre del compuesto del título como un sólido: EM: 367 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.59 min; HPLC (Método D) tiempo de retención = 12.61 min.

EJEMPLO 193

193A. 1-(3-(2-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-il)ciclopropanol

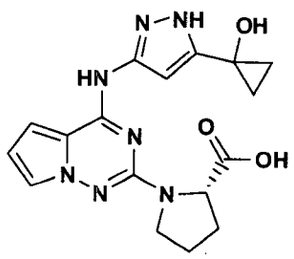


El 1-(3-amino-1H-pirazol-5-il)ciclopropanol (ver J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660 para el procedimiento relacionado) (288 mg, 2.07 mmol) en alcohol isopropílico (15 ml) se hizo reaccionar con el material de **1B** (300.1 mg, 1.60 mmol) usando el método descrito en **191A**. El solvente se evapora *in vacuo* y el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver arriba para los detalles generales) con un cartucho Flash 25+M usando un gradiente desde 100% diclorometano hasta 10-12% amoníaco 2 M en

- 000478

metanol: 88-90% cloruro de metileno sobre 12 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron *in vacuo* para dar 148.5 mg (32%) del compuesto del título como un sólido; EM: 291, 293 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.41 min.

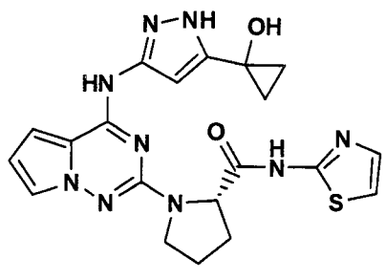
193B. Ácido (S)-1-(4-(5-(1-hidroxiciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



A una solución agitada del material de **193A** (190 mg, 0.65 mmol) en NMP anhidro (3.5 ml) se le agrega una solución de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (647 mg, 5.62 mmol) en NaOH 5 M (1.1 ml, 5.5 mmol). La N-metilmorfolina (142 µL, 1.29 mmol) se agrega luego y la reacción se moja con nitrógeno. El vial se sella luego y calienta a 100°C durante 24 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 100% solvente B durante 12 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron *in vacuo* hasta obtener 65.2 mg (27%) del compuesto del título: EM: 370 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo

de retención = 2.66 min.

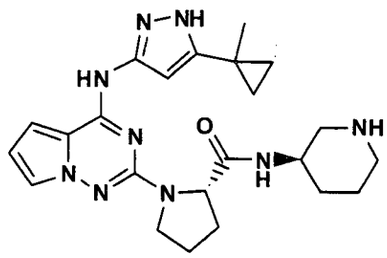
193C. (S)-1-(4-(5-(1-hidroxiciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



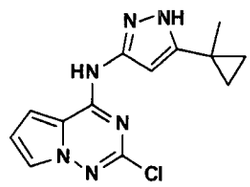
A una solución agitada del material de **193B** (36.5 mg, 0.099 mmol) en NMP anhidro (1 ml) se le agrega 2-aminotiazol (29.7 mg, 0.297 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (6.7 mg, 0.05 mmol). La solución se moja con nitrógeno y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0.198 mmol) y N-metilmorfolina (824 µL, 0.469 mmol) se agregan. La solución resultante se permite agitar a temperatura ambiente durante 18 h y el producto se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 100% solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron *in vacuo* hasta obtener 22.9 mg del compuesto del título como su sal TFA y como una mezcla de enantiómeros: EM: 452 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.01 min; HPLC (Método A), tiempo de retención = 11.87 min.

EJEMPLO 194

(S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

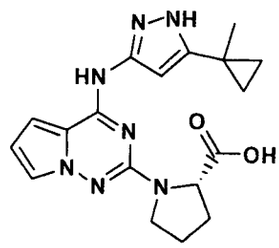


194A. 2-Cloro-N-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



La 5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (ver J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660 para el procedimiento relacionado) (1.31 g, 9.56 mmol) se trató con el compuesto de **1B** (1.5 g, 7.98 mmol) usando el procedimiento descrito en **191A** para dar el compuesto del título (2.31 g, 100%) como un sólido. EM: 289, 291 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.64 min.

194B. Ácido (S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



A una solución agitada del material de **194A** (870 mg, 3.0 mmol) en NMP anhidro (17 ml) se le agrega una solución de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (4.2 g, 36.4 mmol) en NaOH 5 M (6.9 ml, 34.5 mmol). La reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta hasta 135°C durante 18 h. La mezcla de reacción cruda se purifica en agua (225 ml) y diclorometano (150 ml). La capa orgánica se remueve y la capa acuosa se trata con HCl 1.0 N acuoso (40 ml, 40 mmol) y se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secaron (Na_2SO_4). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (1.34 g) como un sólido; EM: 368 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.37 min.

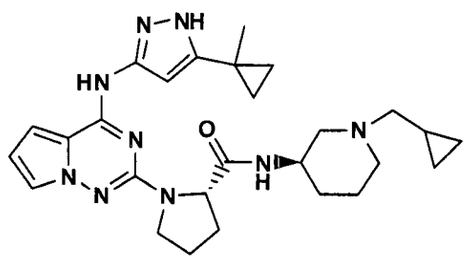
Un vial que contiene el compuesto de **194B** (573 mg, 1.56 mmol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (407 mg, 2.03 mmol), y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (158 mg, 1.17 mmol) se trata con THF (11 ml) y N-metilmorfolina (893 µL, 8.12 mmol),

seguido por clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (538 mg, 2.81 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y los volátiles se evaporaron. Los sólidos resultantes se disolvieron en diclorometano (15 ml), ácido trifluoroacético (4 ml) se agrega, y la solución resultante se permite agitar a temperatura ambiente durante 45 min. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 80% solvente B durante 10 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando tres cartuchos de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, usando el método general descrito arriba, para dar el compuesto del título (**194**) (510 mg, 73%) como un sólido: EM: 450 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.01 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.8 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.40-7.32 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.53-6.31 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44-1.26 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.84-0.74 (m, 2H).

483

EJEMPLO 195

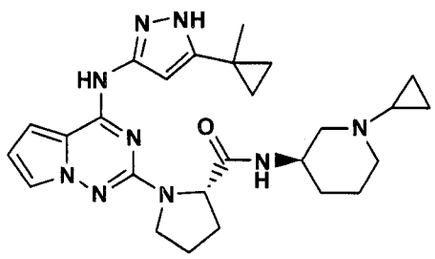
(S)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



A una solución de material de **194C** (60 mg, 0.134 mmol) en metanol (2.5 ml) se le agrega ácido acético glacial (6 µL) y ciclopropancarbaldehído (47 µL, 0.63 mmol). El Cianoborohidruro de sodio (1.0 M en THF, 536 µL, 0.536 mmol) se agrega y la solución resultante se permite reposar a temperatura ambiente durante 30 min. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 80% solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba para dar 64 mg (96%) del compuesto del título: EM: 504 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.08 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 12.2 min.

EJEMPLO 196

(S)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

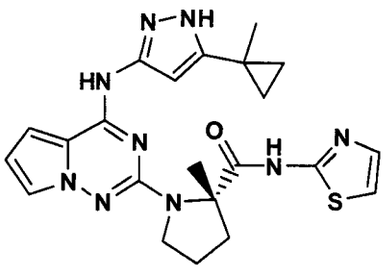


A una solución del compuesto de **194C** (60 mg, 0.134 mmol) en metanol (2.5 ml) se le agrega ácido acético glacial (6 µL) y (1-etoxiciclopropiloxi)trimetilsilano (148 µL, 0.74 mmol). El cianoborohidruro de sodio (1.0 M en THF, 536 µL, 0.536 mmol) se agrega luego y la solución resultante se calienta a 48°C durante la noche. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 80% solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba para dar 48.1 mg (73%) del compuesto del título como un sólido: EM: 490 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.06 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 13.0 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.38 (brs, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.56-6.40 (m, 2H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77-3.65 (m,

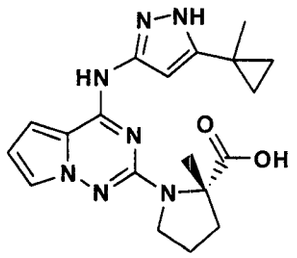
1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.78-1.83 (m, 8H), 1.62-1.21 (m, 8H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.85-0.69 (m, 2H), 0.45-0.30 (m, 2H), 0.28-0.11 (m, 2H).

EJEMPLO 197

(S)-2-metil-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



197A. Ácido (S)-2-metil-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



A una solución de material de **194A** (400 mg, 1.38 mmol) en NMP anhidro (17 ml) se le agrega una solución de ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (2.15 g, 16.6 mmol) en NaOH 5 M (3.22 ml, 16.11 mmol). La solución resultante se

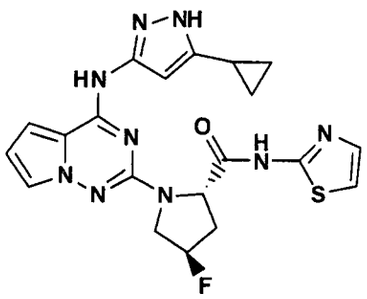
calienta a 155°C durante 50 h. La reacción se purifica en agua (85 ml) y se extrae con diclorometano (65 ml). La capa orgánica se desecha y la capa acuosa se hace ácida con HCl 1N a un pH final de 2-3 y luego se extrae con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secan (Na_2SO_4). La evaporación *in vacuo* dio el compuesto del título crudo como un aceite: EM: 382 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.45 min.

Un vial que contiene el compuesto de **197A** (66 mg), 2-aminotiazol (173 mg), y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (26 mg), se trata secuencialmente con NMP (1 ml), N-metilmorfolina (101 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (40 mg). La reacción se calienta a 55°C durante 9 h y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 95% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 6.0 mg del compuesto del título (**197**) como un sólido: EM: 464 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.62 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 13.7 min.

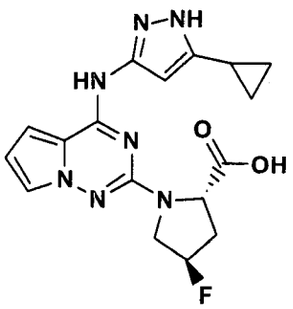
- 006467

EJEMPLO 198

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



198A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla del material de **1C** (1.77 g, 6.43 mmol) y ácido (2S,4*R*-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1.989 g, 14.9 mmol) en una botella de presión 48 ml se trata con NMP (20 ml) seguido por N,N-diisopropiletilamina (1.43 ml, 8.20 mmol). A esta mezcla agitada se le agrega luego NaOH 5 M (2.88 ml, 14.4 mmol). La reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 115°C durante 45 h, a 135°C durante 24 h, y finalmente a 117°C durante 15 h. La mezcla de reacción

cruda se purifica en agua (300 ml) y diclorometano (200 ml). La capa orgánica se remueve y la capa acuosa se extrae con diclorometano adicional (3 x 50 ml). La capa de agua se trata con HCl 1.0 N acuoso (18-20 ml,) a un pH 2-3 y se extrae con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron (Na_2SO_4). La concentración *in vacuo* dio el compuesto del título (1.97 g) como un sólido que es 70% puro por HPLC y se usa como es para las reacciones descritas abajo; EM: 372 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.83 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 6.8 min; 300 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 53.4 Hz), 4.73 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.14-3.70 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.88-0.72 (m, 2H).

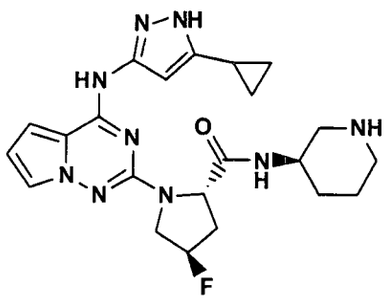
Un vial que contiene el compuesto de **198A** (415 mg), 2-aminotiazol (780 mg), e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (146 mg), se trata secuencialmente con NMP (8 ml), N-metilmorfolina (640 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (365 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se calienta a 48°C durante 16 h, y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 20% solvente B hasta 86% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como

- 090489

su base libre, usando dos cartuchos de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 181.5 mg del compuesto del título puro (**198)** (36%) como un sólido: EM: 454 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.6 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 12.5 min.

EJEMPLO 199

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

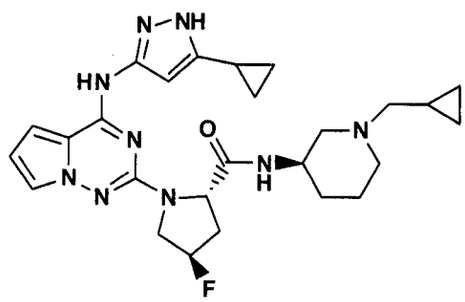


Un vial que contiene el compuesto de **198A** (147 mg), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (105 mg), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (40 mg) se trata con THF (3 ml) y N-metilmorfolina (225 µL), seguido por clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (130 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5-2 h y los volátiles se evaporaron. Los sólidos resultantes se disolvieron en diclorometano (3 ml), ácido trifluoroacético (3 ml) se agrega, y la solución resultante se permite agitar

a temperatura ambiente durante 45 min. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 20% solvente B hasta 80% solvente B durante 12 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando tres cartuchos de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, usando el método general descrito arriba, para dar 33 mg del compuesto del título como un sólido: EM: 454 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención 1.94 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 15.3 min.

EJEMPLO 200

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

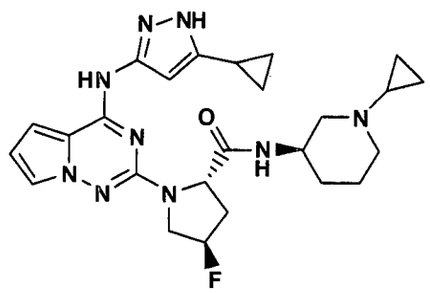


El método descrito en el Ejemplo **195** se usó. Iniciando con el compuesto de **199** (13 mg, 0.029 mmol), seguido por HPLC preparativa (15% solvente B hasta 90% solvente B durante 11 min), y procesando las fracciones deseadas que contienen el producto a su base libre con un

cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba, dio 10.5 mg (72%) del compuesto del título puro como un sólido: EM: 508 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.3 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 16.5 min.

EJEMPLO 201

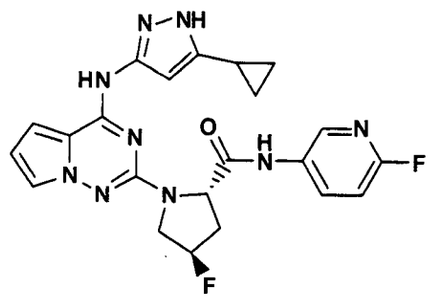
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida



El método descrito en el Ejemplo **196** se usó. Iniciando con el ejemplo 199 (13 mg, 0.029 mmol), seguido por HPLC preparativa (15% solvente B hasta 90% solvente B durante 11 min), y procesando las fracciones deseadas que contienen el producto a su base libre con un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX usando el método general descrito arriba, dio 9.8 mg (69%) del compuesto del título puro: EM: 494 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.96 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 15.34 min.

EJEMPLO 202

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



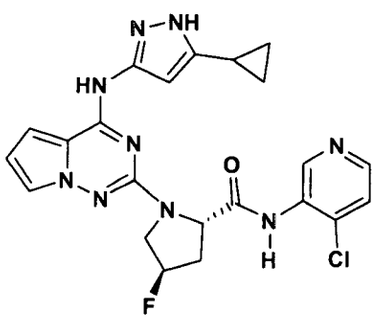
El compuesto de **198A** (777 mg), 2-fluoro-5-aminopiridina (2.35 g), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (256 mg), se trata secuencialmente con NMP (10 ml), N-metilmorfolina (2.1 ml), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (777 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 14% solvente B hasta 82% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando dos cartuchos de extracción de 6 gramos (35 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 374.4 mg del compuesto del título puro (38.4%) como un sólido: EM: 466 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.85 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 11.16 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01-6.93 (m,

030493

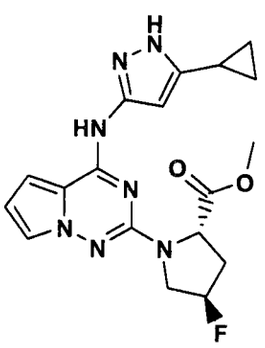
1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (brs, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 53.7 Hz), 4.77 (t, 1 H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.77-0.61 (m, 2H).

EJEMPLO 203

(2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida



203A. 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



A una solución del compuesto **198A** (2.21 g, 4.7 mmol) en metanol 40 ml se le agregaron 1-

hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8 mmol), N-metilmorfolina (1.76 ml, 16 mmol), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1.53 g, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de un tiempo total de 4 horas la mezcla se concentró, disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución $NaHCO_3$ acuosa saturada, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto se purificó por cromatografía en un sistema Horizon Biotage, usando un cartucho 40-M (acondicionado con 95% diclorometano + 5% acetato de etilo) y se eluyó con un gradiente desde 5% acetato de etilo en diclorometano hasta 100% acetato de etilo. Los 997.8 mg del compuesto del título se aislaron. CLEM m/e = 385, [M+H]+, Tiempo de retención 1.45 min.

La 3-amino-4-cloro-piridina (142 mg, 1.1 mmol) se disolvió en 5 ml THF y se enfrió a 0°C. Una solución de cloruro de isopropil magnesio (2M en THF, 0.5 ml, 1.0 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Luego una solución del compuesto **203A** (37 mg, 0.095 mmol, en 5 ml THF) se agregó. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, luego 1 hora a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se sumerge brevemente en un baño de acetona/hielo seco y

PATENTE
DE
INVENCION
09-765
4/4.

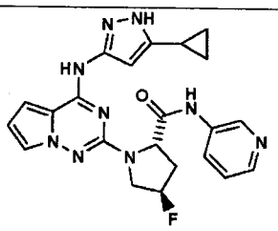
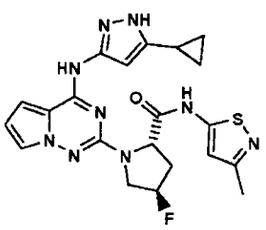
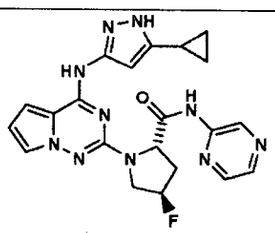
4/4
265

la reacción se apaga por adición de una mezcla de ácido trifluoroacético 1 ml y metanol 5 ml. Después de la evaporación de los volátiles el producto se purifica por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 18.0 mg del compuesto del título puro como un sólido café pálido. CLEM m/e = 482 ([M+H]+), Tiempo de retención 1.20 min en columna Phenomenex 10u, 4.6 x 50 mm, gradiente durante 2 minutos de 5% CH_3CN en agua hasta 95% CH_3CN + 5% agua, amortiguado con 10 mM NH_4OAc. HPLC analítica Tiempo de retención 4.95 min, en columna Waters Sunfire C18 4.6 x 150 mm, 3.5 um, 5 min gradiente, 10-90% B, 1 ml/min relación de flujo. Solvente A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA; solvente B: 90% CH_3CN - 10% H_2O - 0.1% TFA.

EJEMPLOS 204 HASTA 206

La **Tabla 10** contiene los Ejemplos **204** hasta **206** los cuales se prepararon usando el procedimiento descrito por el Ejemplo **203**, iniciando de **203A** y usando la heteroarilamina apropiada. CLEM (a) y condiciones de HPLC analítica (b) son como se describe en el Ejemplo **203**.

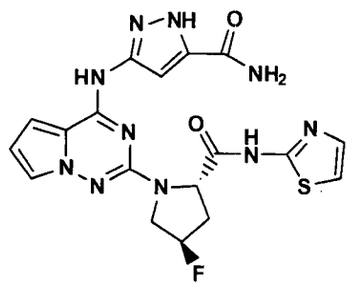
TABLA 10

Ejemplo	Compuesto	T de Ret.	CLEM $[M+H]^+$
204	 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida	1.14 (a) 5.03 (b)	448
205	 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida	1.24 (a) 5.34 (b)	468
206	 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	1.13 (a) 4.35 (b)	449

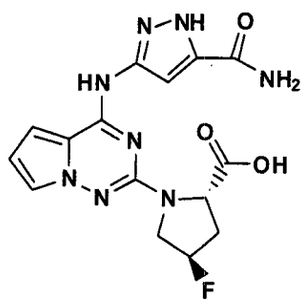
080497

EJEMPLO 207

3-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



207A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-carbamoil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico



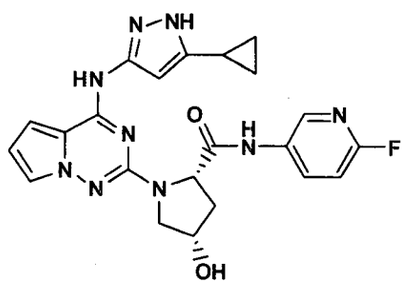
Una mezcla del material de **166C** (91.1 mg, 0.328 mmol) y ácido (2S,4*R*-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (253 mg, 1.90 mmol) se trata con NMP (2 ml) seguido por NaOH 5 M (304 µL, 1.52 mmol). La reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 112°C durante 5 días. La mezcla de reacción cruda se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 100% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran

in vacuo para dar 74.4 mg del compuesto del título (sal TFA posible); EM: 375 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.45 min.

Un vial que contiene el compuesto de **207A** (74.4 mg), 2-aminotiazol (144 mg), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (44 mg), se trata secuencialmente con DMF (2 ml), clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (188 mg), y luego N-metilmorfolina (250 µL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 5% solvente B hasta 85% solvente B durante 12 min) para dar el compuesto del título puro **207**; EM: 457 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.41 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 12.49 min.

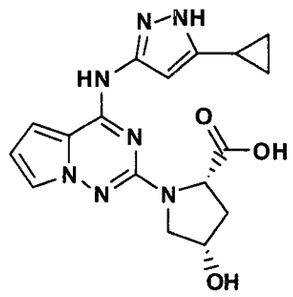
EJEMPLO 208

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



409

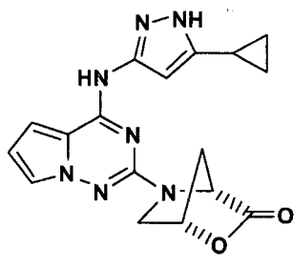
208A. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla del material de **1C** (7.06 g, 25.7 mmol) y ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (24.3 g, 185 mmol) en una botella de presión 350 ml se trata con NMP (100 ml). A su mezcla agitada se le agrega luego NaOH 5 M (36.8 ml, 184 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5.0 ml, 28.7 mmol), y la reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 133°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente y luego se vacía en agua (500 ml) y diclorometano (350 ml). La capa orgánica se extrae con agua adicional (1 x 100 ml). Las capas de agua combinadas se tratan lentamente con HCl 1.0 N acuoso (194 ml,) a un pH 2-3 para dar un precipitado, el cual se filtra, lava con agua (2 x 50 ml), y seca durante 24 h bajo alto vacío a 30°C para dar 4.20 g del compuesto del título puro al 90% como un sólido. El filtrado de agua se extrae luego con mezcla de acetato de etilo con metanol al 2% (2 x 500 ml). La capa orgánica se lava con agua (75 ml), y filtra para remover producto

precipitado, el cual se seca *in vacuo* para dar 1.98 g del compuesto del título puro al 95% adicional. Finalmente, las capas orgánicas combinadas se evaporaron lentamente a un volumen total de alrededor de 50-75 ml, y filtraron para dar 2.36 g de compuesto del título puro >95% como un sólido. El peso combinado del compuesto del título es 8.54 g (90%); EM: 370 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.94 min; 500 MHz ^1H RMN (d_6-DMSO) δ 12.17 (brs, 2H), 10.19 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47-6.31 (m, 2H), 4.96 (brs, 1H), 4.51 (brs, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.50-3.08 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 2H).

208B. (1S,4R)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona



Una mezcla del compuesto de **208A** (4.20 g, 11.4 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (500 mg), se trata secuencialmente con THF (400 ml), N-metilmorfolina (3.80 ml), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-

090501

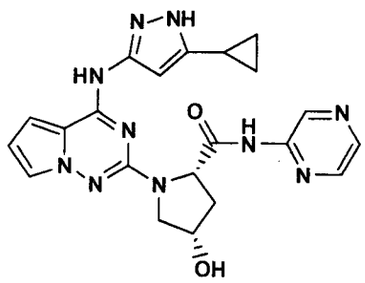
etilcarbodiimida (3.20 g) luego se agrega por último. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min y luego se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 1 h. Los volátiles se evaporaron y el material crudo se disuelve en acetato de etilo (800 ml) y agua (600 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se seca (Na_2SO_4). La concentración *in vacuo dio* 1.89 g del compuesto del título como un sólido el cual es 89% puro por CL/EM y se usa directamente como se describe abajo sin purificación adicional: EM: 352 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.11 min. 300 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.48-7.38 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 1H), 6.68-6.42 (m, 2H), 5.26 (brs, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 3.79 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 2.46-2.16 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H); IR (KBr) 1789 cm^{-1}.

Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (382 mg, 3.41 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno se trata lentamente al revolver con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 1.62 ml, 3.24 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto de **208B** se agrega (0.357 mmol) y la mezcla se revuelve rápidamente bajo nitrógeno. Después de 40 min a temperatura ambiente, una solución de TFA (260 µL, 3.4 mmol) en metanol (8 ml) se agregó y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 81% solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el

producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 106.1 mg del compuesto del título puro **208** (64% durante 2 etapas) como un sólido: EM: 464 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.57 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 11.35 min; 300 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.32 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2,9, 8.8 Hz), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 2.71-2.44 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 2H), 0.80-0.58 (m, 2H).

EJEMPLO 209

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

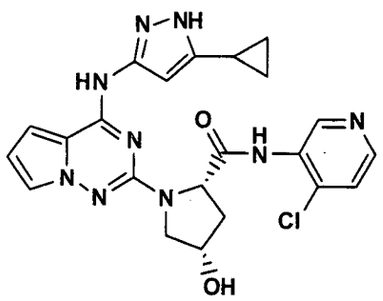


Usando el método descrito en **208C**, pero substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con 2-aminopirazina, el compuesto de **208B** (0.326 mmol) se convierte a 102 mg (70%

durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente usando 15% solvente B hasta 83% solvente B durante 12 min: EM: 447 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.1 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 9.97 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.41 (brs, 1H), 6.94-6.77 (m, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 1H), 3.91-3.60 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 1H), 1.02-0.85 (m, 2H), 0.82-0.61 (m, 2H).

EJEMPLO 210

(2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

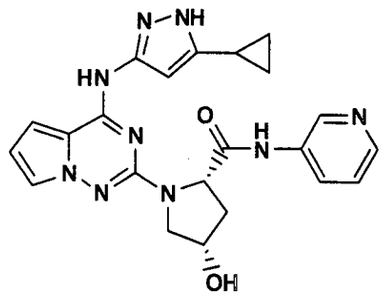


Usando el método descrito en **208C**, pero substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con 3-amino-4-cloropiridina, el compuesto de **208B** (0.236 mmol) se convierte a 69 mg (61% durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un

gradiente usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 12 min): EM: 480, 482 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.07 min.

EJEMPLO 211

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

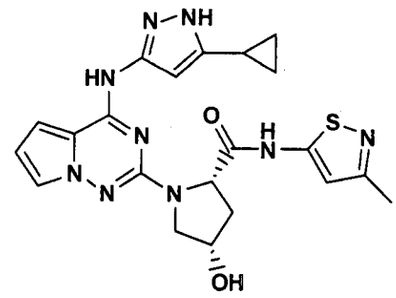


Usando el método descrito en **208C**, pero substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con 3-aminopiridina, ejemplo **208B** (0.241 mmol) se convierte a 61 mg (57% durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min): EM: 446 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.84 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 8.61 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.30-8.12 (m, 1H), 7.98, (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 1H),

1.00-0.80 (m, 2H), 0.77-0.53 (m, 2H).

EJEMPLO 212

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida

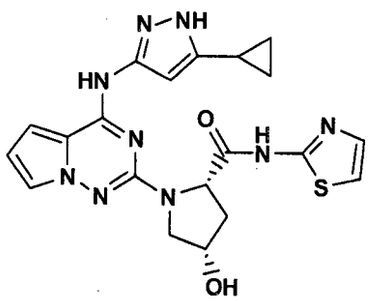


Usando el método descrito en **208C**, pero substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con clorohidrato de 5-amino-3-metil-isotiazol (con dos veces la cantidad de cloruro de isopropilmagnesio se agrega a la cuenta para la neutralización de la sal HCl), el compuesto de **208B** (0.241 mmol) se convierte a 62.8 mg (56% durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min): EM: 466 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.07 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.48 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.39 (s, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.18 (brs, 1H), 4.97-4.68 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.81-3.64 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.75

(m, 1H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.80-0.62 (m, 2H).

EJEMPLO 213

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

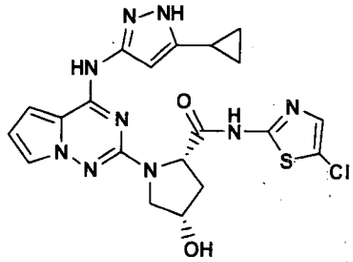


Una mezcla del compuesto de **208A** (228 mg, 0.617 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (75 mg), se trata secuencialmente con THF (8 ml), N-metilmorfolina (205 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (196 mg) luego se agrega por último. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 50°C durante 2 h. Esto se llama reacción "A". En un vial separador, una solución fría de 2-aminotiazol (370 mg, 3.69 mmol) en THF (3 ml) bajo nitrógeno se prepara. Esta solución se trata luego lentamente al revolver con bromuro de etilmagnesio (1.0 M en THF; 3.1 ml, 3.1 mmol). Después de 5 min, esta solución se agregó al vial de reacción anterior "A" y la mezcla se revuelve rápidamente bajo nitrógeno. Después de 25 min, NMP (3 ml) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h, se enfría a -

20°C, y se apaga con TFA (290 µL, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se purifica luego por HPLC preparativa (usando 14% solvente B hasta 83% solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando dos cartuchos de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 140.8 mg del compuesto del título puro (51% durante 2 etapas) como un sólido: EM: 452 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.16 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 11.06 min; 300 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 3.35 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 3.35 Hz), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 6.24 (brs, 1H), 4.92-4.73 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.33 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.82 (brs, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 2H).

EJEMPLO 214

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

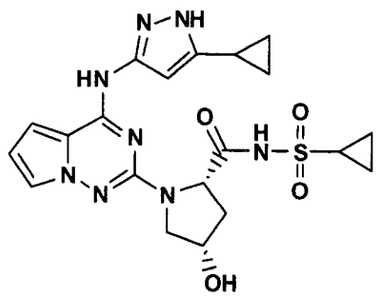


Usando el método descrito en **208C**, pero

substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con clorohidrato de 2-amino-5-clorotiazol (con dos veces la cantidad de cloruro de isopropilmagnesio se agrega a la cuenta para la neutralización de la sal HCl), el compuesto de **208B** (4.52 mmol) se convierte a 108 mg (40% durante 2 etapas) del compuesto del título puro como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente usando 17% solvente B hasta 89% solvente B durante 12 min): EM: 488, 486 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.53 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 12.3 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.39 (brs, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.80 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.53 (brs, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.31 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.84 (brs, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H).

EJEMPLO 215

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

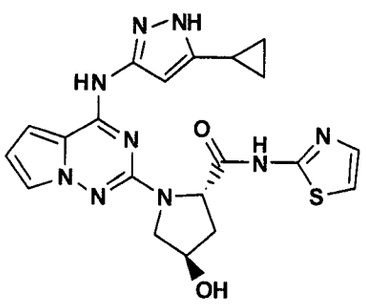


Usando el método descrito en **208C**, pero

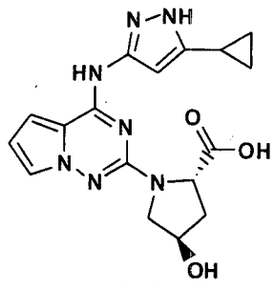
substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con ciclopropilsulfonamida, el compuesto de **208B** (0.127 mmol) se convierte a 43.3 mg (72% durante 2 etapas) del compuesto del título como un sólido. La purificación de HPLC preparativa tenía un gradiente usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min: EM: 473 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.96 min.; HPLC (Método E) tiempo de retención = 9.06 min; 400 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.41-7.30 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.51-6.38 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.12-0.88 (m, 4H), 0.84-0.65 (m, 4H).

EJEMPLO 216

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



216A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



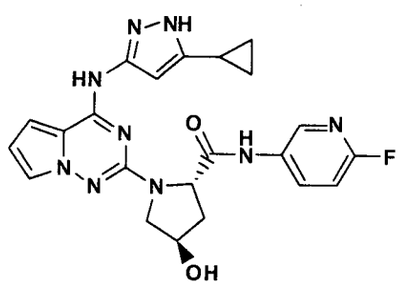
Una mezcla del material de **1C** (1.114 g, 4.05 mmol) y ácido (2S,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (6.46 g, 49.3 mmol) en una botella de presión 48 ml se trata con NMP (23 ml). A su mezcla agitada se le agrega luego NaOH 5 M (9.4 ml, 47 mmol) y la reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 135°C durante 23 h. La mezcla de reacción cruda se purifica en agua (300 ml) y diclorometano (200 ml). La capa orgánica se remueve y la capa de agua se trata con HCl 1.0 N acuoso (50 ml,) a un pH 2-3 para dar un precipitado. El acetato de etilo (350 ml) se agrega y el precipitado se disuelve. La capa orgánica se lava con agua (2 x 30 ml) y salmuera (75 ml), y se seca (Na_2SO_4). La concentración *in vacuo dio* el compuesto del título (1.51 g, 100%) como un sólido (81% puro por HPLC). Este material se usa como se describe abajo: EM: 370 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.27 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 5.33 min.

Un vial que contiene el compuesto de **216A** (227 mg), 2-aminotiazol (480 mg), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (107

mg), se trata secuencialmente con NMP (3.5 ml), N-metilmorfolina (615 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (240 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y luego a 50°C durante 60 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 12 min) para dar 61.0 mg (22%) del compuesto del título **216** como un sólido; EM: 452 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.8 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 8.84 min; 300 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.41 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.99-4.78 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 2H).

EJEMPLO 217

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

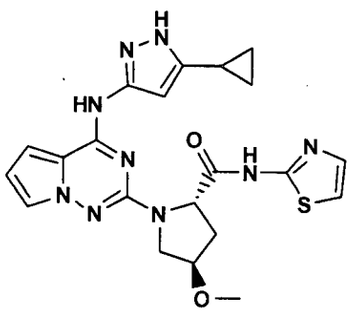


Un vial que contiene el compuesto de **216A** (103 mg),

2-fluoro-5-aminopiridina (237 mg), e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (38 mg), se trata secuencialmente con NMP (2.5 ml), N-metilmorfolina (330 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (130 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y a 48°C durante 3 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 12 min) para dar 32.3 mg (25%) del compuesto del título como un sólido; EM: 464 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.25 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.62 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.76-0.61 (m, 2H).

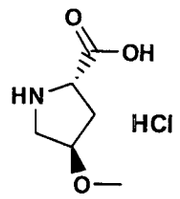
EJEMPLO 218

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



513

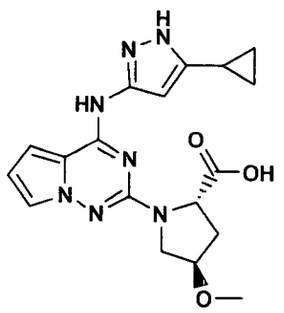
218A. Clorohidrato del ácido (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



Una solución agitada de ácido (2S,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (25.6 g, 111 mmol), se trata bajo nitrógeno con hidruro de sodio (9.3 g, 388 mmol) y yoduro de metilo (31.5 g, 222 mmol), usando un procedimiento similar al que se publicó para el análogo CBZ en J. Med. Chem. 1988, *31*, 875, excepto que el reflujo se lleva a cabo durante 16 h. El producto crudo extraído de esta reacción de alquilación, ácido (2S,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, se disuelve luego en diclorometano (200 ml), se enfría a 0°C, se trata con HCl 4 N en dioxano (100 ml), y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después del enfriamiento adicional a -20°C durante 3 h, el precipitado se colecta por filtración, se lava con éter de etilo, y se seca *in vacuo* para dar 18.5 g (92%) de la sal mono HCl pura del ácido (2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico: EM: 146 $(M+H)^+$; ^1H RMN (d6-DMSO) δ 14.02 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H),

2.10-2.00 (m, 1H); $[\alpha]^{22}_{D}$ -29.7 (CH_3OH).

218B. Ácido (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla del compuesto del ácido **1C** (2.0 g, 7.3 mmol) y ácido (2*S*, 4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico·sal HCl, **218A** (8.07 g, 44.4 mmol) en un bote a presión a 150 ml se trata con NMP (50 ml) seguido por NaOH 5 M (17.4 ml , 87 mmol). El N,N-diisopropiletilamina (1.53 ml, 8.8 mmol) se agrega luego y la mezcla se agita, se moja con nitrógeno, sellada, y se calentó a 135°C durante 26 h. La mezcla de reacción cruda se enfría y se vacía en agua (500 ml) y el diclorometano (500 ml). La capa orgánica se remueve y la capa acuosa se extrae con diclorometano adicional (1 x 100 ml). Las capas de diclorometano combinadas son extraídas con agua (150 ml) y las capas acuosas combinadas son luego acidificadas con 1.0 N HCl (47 ml) a un pH 2-3 y extraída con acetato

de etilo (600 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (1 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y secada (Na_2SO_4). EL extracto se concentra *in vacuo* para un volumen de alrededor de 25 ml y luego lentamente se agrega para agitar rápidamente con éter de etilo (220 ml) para dar un precipitado. La filtración y secado *in vacuo dio* 1.50 g del compuesto del título (54 %) como un sólido el cual es >95% puro por HPLC: EM: 384 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.14 min.

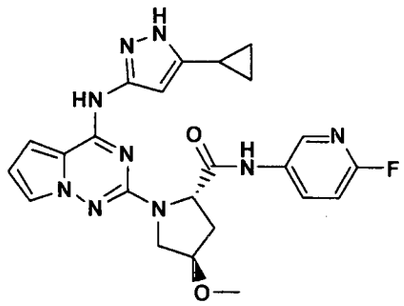
Un vial que contiene el compuesto de **218B** (30 mg, 0.078 mmol), 2-aminotiazol (78 mg), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11.6 mg), se trata secuencialmente con NMP (2 ml), clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (18 mg), y luego N-metilmorfolina (51 µL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 15% del solvente B hasta 80 % del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan para el compuesto del título **218**, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 12 mg del compuesto del título puro (33 %) como un sólido; EM:

080516

466 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.23 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.04 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.39 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.34 (brs, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H).

EJEMPLO 219

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,-f]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



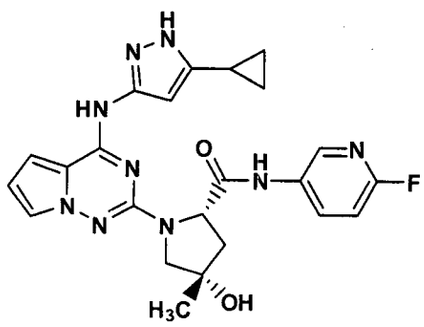
Un vial que contiene el compuesto de **218B** (34 mg, 0.089 mmol), 2-fluoro-5-aminopiridina (99 mg), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13 mg), se trata secuencialmente con NMP (1.5 ml), clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (20 mg), y luego N-metilmorfolina (58 µL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 17% solvente B

- 000517

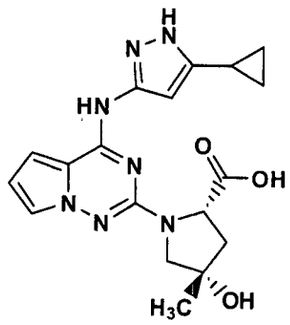
hasta 77% solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 26 mg del compuesto del título puro (61%) como un sólido; EM: 478 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.21 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 9.85 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.24 brs, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.85, 2.75 Hz), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H).

EJEMPLO 220

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxamida



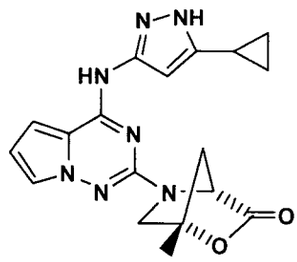
220A. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla del material de **1C** (300 mg, 1.09 mmol) y 3.38 mmol de ácido (2S,4S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico sal TFA [preparado de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico y bromuro de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo), usando un procedimiento similar al que se publica en J. Med. Chem. 1988, *31*, 1148 para el análogo CBZ correspondiente y y bromuro de fenilmagnesio. El grupo N-boc se removió con TFA en diclorometano seguido por concentración y secado *in vacuo* a una constante de peso] en una botella de presión 38 ml se trata con NMP (8 ml) seguido por N,N-diisopropiletilamina (1.14 ml, 6.54 mmol). A su mezcla agitada se le agrega luego NaOH 5 M (1.28 ml, 6.4 mmol). La reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 135°C durante 24 h, NaOH 5 M adicional se agrega (0.8 ml), y la mezcla se calienta luego a 135°C durante 36 h. La mezcla de reacción cruda se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 100%

solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran parcialmente *in vacuo* y se extraen con acetato de etilo (2 x 85 ml) para dar 236 mg (56%) del compuesto del título como un sólido: EM: 384 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.1 min; 400 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.69 (dd, 1H, J = 9.1, 3.0 Hz), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H).

220B. (1S,4R)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-1-metil-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona



Una mezcla del compuesto de **220A** (36.7 mg, 0.096 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14 mg), se trata secuencialmente con NMP (1.5 ml), N-metilmorfolina (58 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (22 mg) luego se agrega por último. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 100% solvente B

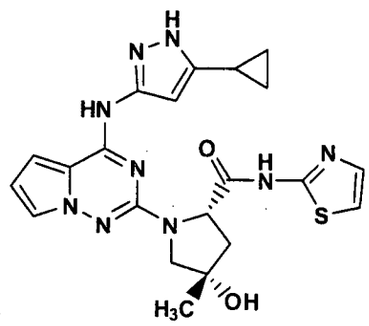
durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 15.2 mg del compuesto del título puro (43%) como un sólido; EM: 366 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.19 min.

Usando un procedimiento similar al que se describe en **208C**, el compuesto de **220B** (16.3 mg, 0.045 mmol) se transforma en el compuesto del título puro. La purificación de HPLC preparativa usa un gradiente que consiste de 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min. Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 11.8 mg (55%) del compuesto del título puro **220** como un sólido: EM: 478 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.23 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 12.93 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.75-0.59 (m, 2H).

600521

EJEMPLO 221

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-4-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

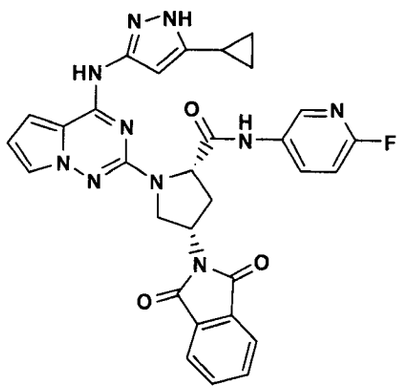


Una mezcla del compuesto de **220A** (30 mg, 0.078 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11.6 mg), se trata secuencialmente con THF (1.1 ml), N-metilmorfolina (43 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (18 mg) luego se agrega por último. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Esto se llama reacción "A". En un vial separador, una solución fría de 2-aminotiazol (196 mg, 1.96 mmol) en THF (1 ml) bajo nitrógeno se prepara. Esta solución se trata luego lentamente al revolver con bromuro de etilmagnesio (1.0 M en THF; 1.57 ml, 1.57 mmol). Después de 10 min, esta solución se agregó al vial "A" de reacción anterior y la mezcla se revuelve rápidamente bajo nitrógeno. Después de 30 min, una solución de TFA (121 µL) en metanol (5 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el

producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 14.8 mg del compuesto del título puro (41% durante 2 etapas) como un sólido: EM: 466 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.22 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 15.15 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.41-7.37 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.45 (brs, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).

EJEMPLO 222

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



A una suspensión agitada magnéticamente del

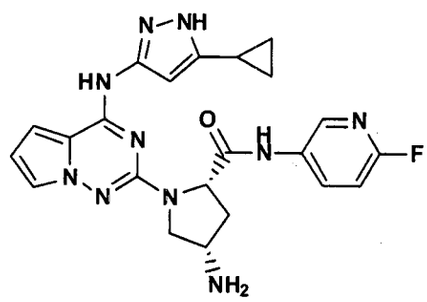
050523

compuesto del Ejemplo **217** (79.6 mg, 0.172 mmol), ftalimida (68.1 mg), y trifenilfosfina (145.7 mg) en THF anhidro (3.4 ml) se agrega diisopropil azodicarboxilato (106 µL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 min, se apaga con agua, y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 20% solvente B hasta 100% solvente B durante 15 min). Tres cuartos de las fracciones que contienen el producto de este ejemplo se procesan abajo como se describen en el Ejemplo **223**. Un cuarto de las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron *in vacuo* para dar 2.5 mg del compuesto del título puro (como una sal TFA) como un sólido: EM: 593 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.59 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.34 (brs, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H).

990525

EJEMPLO 223

(2S,4S)-4-amino-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

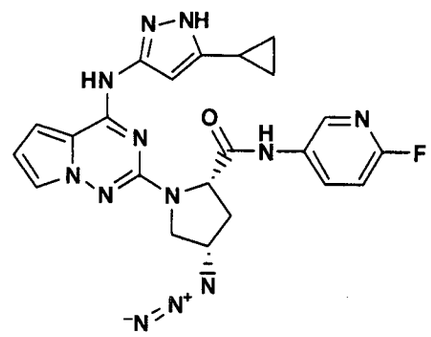


Tres cuartos de las fracciones que contienen el producto del Ejemplo **222** anterior se aplican a un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar una solución en alrededor de 15 ml del amoníaco 2 M en eluyente de metanol. Esta solución se trató luego con hidrato de hidrazina (300 µL), se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, y se purificó por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 3.8 mg del compuesto del título puro como un sólido: EM: 463 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.88 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 9.76 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (brs,

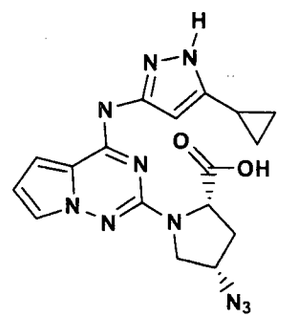
1H), 7.36 (brs, 1H), 6.98 (dd, 1H, 8.9, 3.1 Hz), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

EJEMPLO 224

(2S,4S)-4-azido-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



224A. Ácido (2S,4S)-4-azido-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



Una solución de (2S,4S)-Boc-4-azidoprolina (1.0 g,

526

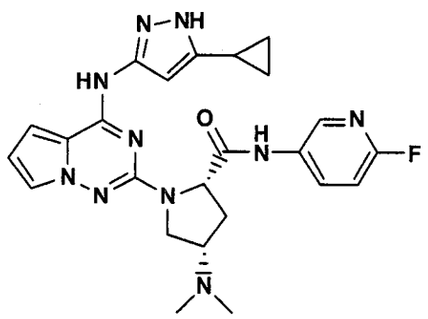
3.90 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (20 ml) y se trata con TFA (alrededor de 5 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h, se evapora *in vacuo* en una botella de presión 48 ml, luego se seca bajo alto vacío durante la noche para dar un jarabe. A esto se le agrega el compuesto de **1C** (300 mg, 1.09 mmol), NMP (4.5 ml), N,N-diisopropiletilamina (1.5 ml, 8.6 mmol), y NaOH 5 M (2.2 ml, 11 mmol). La reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 130°C durante 3 h y luego a 108°C durante 117 h. El producto se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min) y las fracciones deseadas que contienen el producto se concentraron parcialmente *in vacuo* y extrajeron con acetato de etilo hasta obtener, siguiendo la evaporación *in vacuo*, 217 mg (50%) del compuesto del título el cual fue 70% puro por HPLC y se usó directamente como se describe abajo: EM: 395 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.25 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 9.88 min.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo **219**, el compuesto de **224A** (75 mg) y 2-fluoro-5-aminopiridina (191 mg) se transforman en el compuesto del título **224** siguiendo la purificación por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85%

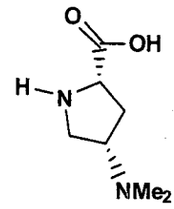
solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 9.9 mg del compuesto del título (11%), obtenido como su base libre, como un sólido el cual fue 91% puro por HPLC analítica: EM: 489 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.41 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 14.31 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.29 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 1H).

EJEMPLO 225

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(dimetilamino)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



225A. Ácido (2S,4S)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico

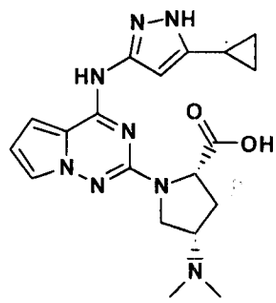


A una solución agitada de (S)-1-terc-butil 2-metil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (Boc-Pro(4-ceto)-OMe; 2.42 g, 9.95 mmol), se agrega bajo nitrógeno dimetilamina (2.0 M en THF; 13 ml, 26 mmol) y ácido acético glacial (950 mg, 16 mmol). A esta solución se le agrega cianoborohidruro de sodio (1.0 M en THF; 21 ml, 21 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El dimetilamina adicional (2.0 M en THF; 10 ml, 20 mmol) se agrega luego, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se evapora *in vacuo*. El sólido crudo resultante se digiere con acetato de etilo (250 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (30 ml) y salmuera (125 ml), se seca (Na_2SO_4), y se evapora *in vacuo* para dar 2.49 g de un jarabe. Este material se disuelve en dioxano (65 ml) y agua (30 ml) y se trata con hidróxido de sodio 2 M acuoso (9.5 ml, 19 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se evapora hasta secarse *in vacuo*, y luego se seca en alto vacío durante 30 minutos. El material resultante se trata con

BG0529

cloruro de metileno (60 ml) y lentamente TFA se agrega (alrededor de 30 ml). La mezcla de reacción se permite reposar a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra *in vacuo*, y se seca además en alto vacío para dar 11.2 g de un jarabe viscoso del compuesto del título crudo. El jarabe se disuelve en metanol (30 ml), se trata con N,N-diisopropiletilamina (2.0 ml), evapora en una botella de presión 48 ml, se seca en alto vacío durante 2 h, y luego se usa directamente: EM: 159 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 0.23 min. (columna Phenomenex-Luna 4.6 x 50 mm 10 micron, relación de flujo de 4 ml/min y un gradiente lineal desde 100% A (10% Metanol - 90% agua - 0.1% TFA) hasta 10% B (90% Metanol - 10% agua - 0.1% TFA) durante 4 min).

225B. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico



La cantidad entera del material crudo de **225A** ácido (2S,4S)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico; máxima 9.95 mmol) en una botella de presión 48 ml se trata con NMP (15

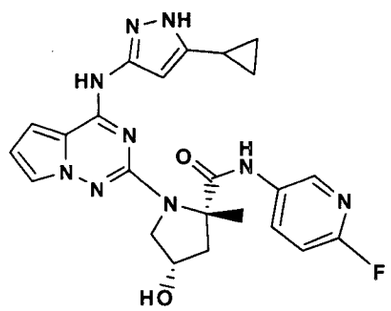
ml) y N,N-diisopropiletilamina (2.0 ml, 11.5 mmol). A su mezcla agitada se agrega luego NaOH 5 M (8.0 ml, 40 mmol) seguido por el material de **1C** (414 mg, 1.51 mmol). La reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 120°C durante 44 h. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente, se trata con pocos ml de metanol, se filtra a través de Celite, y luego se filtra a través de un cartucho Supelco 10 g DSC-18, usando algo de metanol para lavar el material del cartucho. La solución se evapora parcialmente y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 100% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran *in vacuo* para dar 238.7 mg (39.9%) del compuesto del título (>90% puro) como un sólido; EM 397 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.58 HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.00 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.45-7.41 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H).

El compuesto de **225B** (30 mg, 0.076 mmol), 2-fluoro-5-aminopiridina (90 mg), e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (16 mg), se trata secuencialmente con NMP (2 ml), N-metilmorfolina (120 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (55 mg). La reacción

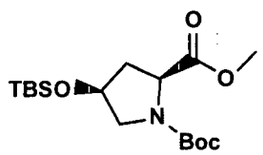
se agita a temperatura ambiente durante 15 h, y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 82% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 9.4 mg del compuesto del título **225** (mezcla igualmente pura de epimeros de prolina C-2) como un sólido. La separación de estos epímeros se realiza por cromatografía en gel de sílice preparativa usando una placa Whatman 0.5 mm con una zona de preconcentración). La placa se desarrolla con acetato de etilo: metanol (92:8) que contiene 0.5% trietilamina. La banda de elución más rápida es el compuesto del título, obtenido al eluir el corte de gel de sílice con acetato de etilo/metanol y la evaporación *in vacuo* para dar 5.8 mg del compuesto del título puro como un sólido: EM: 491 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.78 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 11.50 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.26 (brs, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

EJEMPLO 226

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



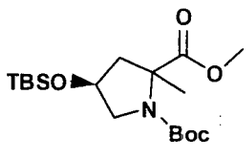
226A. (2S,4S)-1-terc-butil 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato



Una mezcla de (2S,4S)-1-terc-butil 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (10 g, 40.7 mmol), imidazol (5.54 g, 81.4 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (6.6 g, 45 mmol) en DMF (50 ml) se agitó y temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y lavó con H_2O y NH_4Cl saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y concentra. 14 g de un producto aceitoso se obtuvo y usó sin purificación adicional.

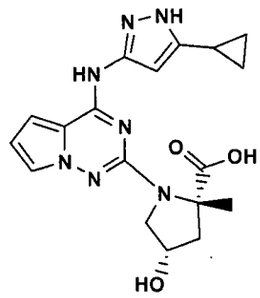
050533

226B. 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (4S)-1-terc-butil 2-metilo



LDA (2M en Heptano/THF/etilbenceno, 48.5ml, 97mmol) se mezcló con 100 ml THF a -78°C y se agitó durante 5 mins. 4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butil 2-metilo (14 g, 38.92 mmol) en 80 ml THF se agregó gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hr. Luego la mezcla se agitó a -78°C durante 10 mins. El MeI (4.85ml, 77.8mmol) se agregó lentamente y la mezcla se agitó de -78°C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con éter y se apaga con HCl 5%. La capa orgánica se separó y lavó con $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. se obtuvo 18.5g del producto crudo como una mezcla diaestereomérica a C-2.

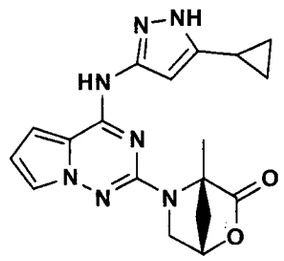
226C. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla del compuesto **1C** (500mg, 1.8mmol) y **226B** (2250mg, 6mmol) y KOH (320mg, 5.7mmol) en un tubo de microondas 25 ml se trata con NMP (4 ml) y calienta a 180°C durante 10 minutos. Esta mezcla se selló luego y calienta en un reactor de microondas durante 20 horas a 195°C. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente y luego se vacía en $NaHCO_3$ acuoso y diclorometano. La capa orgánica se extrae con agua adicional 2 veces. Las capas de agua combinadas se tratan lentamente con HCl 1.0 N acuoso a un pH 2-3. Esta capa acuosa se aplica en un cartucho HLB 6g, se lava con agua y se eluye con MeOH, luego se concentra. El sólido se disolvió en MeOH y purificó por HPLC preparativa para dar 100 mg del compuesto del título. EM:384 (M+H)+

555

226D. (1S,4S)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona



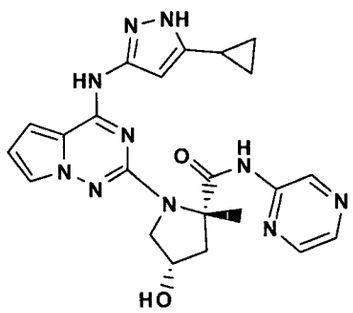
Una mezcla del compuesto **226C** (92mg, 0.24 mmol), HOBt (49mg, 0.36mmol), N-metilmorfolina (0.1ml) y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (67 mg, 0.36mmol) se suspendió en 10 ml THF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró y usó como es en la siguiente etapa. EM:366 (M+H)+.

Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (81mg, 0.73 mmol) en THF (1 ml) se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 0.35 ml, 0.7 mmol). Después de 5 min, el compuesto crudo **226D** [(1S,4R)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona] (< 0.13mmol) en 3 ml THF se agrega y la mezcla se agita rápidamente durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se sopló hasta secarse bajo corriente de N_2, se re-disolvió en MeOH y purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se

procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 10.8mg del compuesto del título puro. HPLC T.r. = 5.56 min, condiciones "d" como se definen en la tabla 7, CLEM T.r. = 1.06 min, condiciones "a" como se definen en la tabla 7, EM: 478 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 227

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Una solución fría de pirazin-2-amina (69mg, 0.73 mmol) en THF (1 ml) se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 0.35 ml, 0.7 mmol). Después de 5 min, el compuesto crudo **226D** [(1S,4S)-5-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona] (< 0.13mmol) en 3 ml THF se agrega y la mezcla se agita rápidamente durante 1 hora a

537

temperatura ambiente. La mezcla se sopló hasta secarse bajo corriente N2, se re-disolvió en MeOH y purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 5.4mg del compuesto del título puro. HPLC T.r. = 5.37 min, condiciones "d" como se definen en la tabla 7, CLEM T.r. = 1.02 min, condiciones "a" como se definen en la tabla 7, EM: 461 $(M+H)^+$.

Condiciones HPLC para los Ejemplos 228 hasta 240:

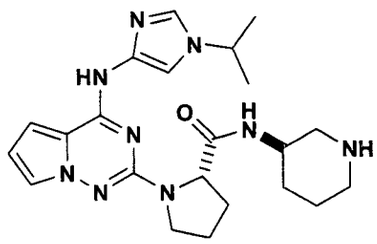
A menos que se indique de otra manera, los Tiempos de retención HPLC de fase inversa analítica (Tiempo de Retención) se obtuvieron usando una columna Phenomenex S10 4.6 x 50 mm con una relación de flujo 4 ml/min y elución de gradiente lineal 3 min iniciando con 100% solvente A (10% MeOH, 90% H_2O, 0.1% TFA) y 0% solvente B, y finalizando con 100% solvente B (90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA) y 0% solvente A). La detección UV se llevó a 220 nm.

La HPLC (RP) de fase inversa preparativa se realizó con una elución de gradiente lineal usando mezclas H_2O/MeOH amortiguadas con 0.1% ácido trifluoroacético y detección a 220 nm en una de las siguientes columnas: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (relación de flujo = 9 ml/min), o YMC S10 ODS 50

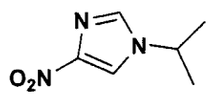
x 500 mm (relación de flujo = 50 ml/min), o YMC S10 ODS 30 x 500 mm (relación de flujo = 20 ml/min).

EJEMPLO 228

(S)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



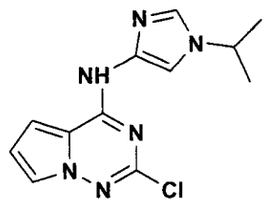
228A. 1-Isopropil-4-nitro-1H-imidazol



Una mezcla de 4-nitro-1H-imidazol (1.0 gm, 8.8 mmol), 2-bromopropano (1.1 gm, 8.8 mmol), carbonato de potasio (1.8 gm, 13 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.10 gm, 0.27 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se calentó a reflujo durante 7 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y los solventes se removieron del filtrado. El residuo se procesó por cromatografía (columna de gel de sílice, elución de gradiente con mezclas de diclorometano que contiene 0 hasta 50% acetato de etilo) para proporcionar el producto como un sólido (0.52 gm, 39% de

rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 1.12 min; EM $(M+H)^+$ = 155, ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.56 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 4.53 - 4.61 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H).

228B. 2-Cloro-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una mezcla de 1-isopropil-4-nitro-1H-imidazol (5.0 gm, 34 mmol) y 10% paladio sobre carbono (5.0 gm) en isopropanol (25 ml) bajo hidrógeno (globo) se agitó vigorosamente durante 15 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se trató con **1B** (5.0 gm, 26 mmol) y diisopropiletilamina (9.1 ml, 52 mmol) durante 1 hr a temperatura ambiente. El producto, **228B**, se colectó por filtración, se lavó con un poco de isopropanol frío, y se secó (5.0 gm, 74% de rendimiento). Tiempo de rentención HPLC = 2.11 min; EM $(M+H)^+$ = 279.

Una mezcla de **228B** (0.25 gm, 0.91 mmol), S-prolina (0.523 gm, 4.6 mmol), diisopropiletilamina (0.15 ml, 0.91 mmol) y una solución acuosa de NaOH (0.91 ml, 5.0 N, 4.6 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 4.5 hr. Después de enfriar a

temperatura ambiente, los solventes se removieron. El residuo se diluyó con agua y lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los solventes se removieron para llevar las sales del ácido trifluoroacético de ácido (S)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico: EM: 356 (M+H)+; tiempo de retención HPLC: 1.98 min (columna Phenomenex-Luna S10 3.0 x 50 mm, gradiente 3 min, 4 ml/min). Una porción (103 mg, 0.29 mmol) de esto se tomó y trató con piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0.116 gm, 0.58 mmol) y diisopropiletilamina (0.05 ml, 0.29 mmol) en dimetilformamida seca (1.0 ml) a 0°C. PyBOP (158 mg, 0.3 mmol) se agregó con agitación y después de 1 hr, la reacción se diluyó con metanol, el producto se separó por HPLC preparativa. El solvente se removió de las fracciones de HPLC que contienen 3-((S)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y el residuo se trató con una solución 5.0 N de HCl en metanol durante 1 hr a temperatura ambiente. Esto se aplica en un cartucho de polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, mojado con metanol y luego el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La

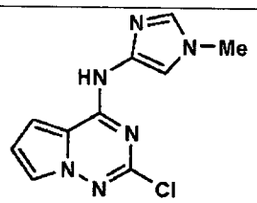
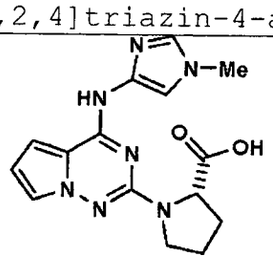
080541

remoción de los solventes deja **228** (100 mg, 96% de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 1.60 min; EM $(M+H)^+$ = 438.

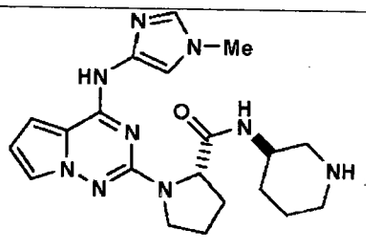
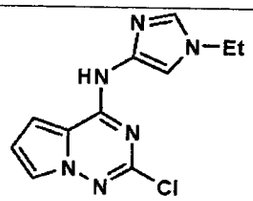
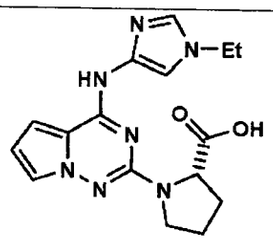
EJEMPLOS 229 HASTA 235

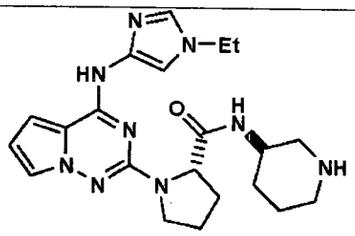
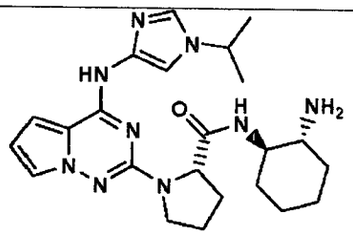
La **Tabla 11** contiene los Ejemplos **229** hasta **235** los cuales se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo **228**.

TABLA 11

Ejemplo	Compuesto	HPLC tiempo de retención (min.)	$(M+H)^+$
229	 2-cloro-N-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	1.85	249
230	 ácido (S)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico	1.60	328

050542

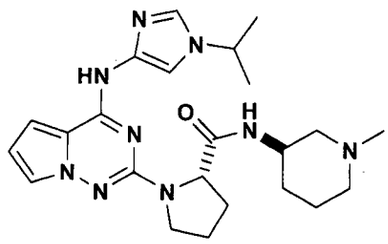
Ejemplo	Compuesto	HPLC tiempo de retención (min.)	$(M+H)^+$
231	 (S)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida	1.67	410
232	 2-cloro-N-(1-etil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina	1.75	263
233	 Ácido (S)-1-(4-(1-etil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico	1.88	342

Ejemplo	Compuesto	HPLC tiempo de retención (min.)	$(M+H)^+$
234	 (S)-1-(4-(1-etil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida	1.61	424
235	 (S)-N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	1.65	452

000544

EJEMPLO 236

(S)-1-(4-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

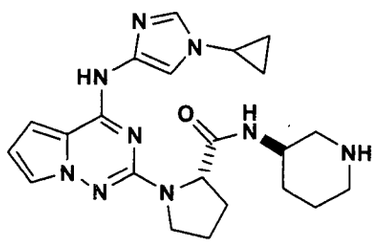


Una mezcla de **228** (0.06 gm, 0.14 mmol), formaldehído (37% de peso en agua) (48 ul, 1.1 mmol), cianoborohidruro de sodio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (0.35 ml, 0.35 mmol) y ácido acético (0.007 ml, 0.42 mmol) en metanol (1.5 ml) se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. El producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y aplicaron en un cartucho de polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, se mojaron con metanol, y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La remoción de los solventes deja **236** (45 mg, 71% de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 2.03 min; EM $(M+H)^+$ = 452.

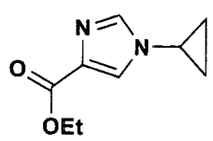
080545

EJEMPLO 237

(S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

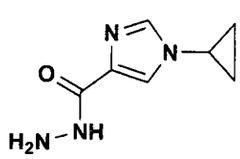


237A. Etil-1-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxilato



Esto se preparó de ciclopropilamina usando el procedimiento descrito en Organic Letters, 2002, 4, 4133. Tiempo de retención HPLC = 1.02 min; EM $(M+H)^+$ = 181; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 - 1.01 (m, 2 H) 1.02 - 1.07 (m, 2 H) 1.35 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 3.37 (dt, J=7.02, 3.05 Hz, 1 H) 4.33 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, J=1.22 Hz, 1 H).

237B. 1-Ciclopropil-1H-imidazol-4-carbohidrazida

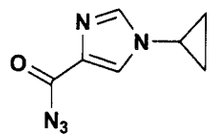


El compuesto **237A** se convirtió a **237B** usando un

000546

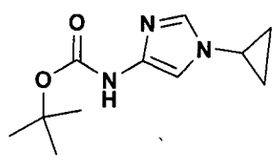
procedimiento análogo al que se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: Tiempo de retención HPLC = 0.28 min; EM $(\bar{M}+H)^+$ = 167, ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1.02 - 1.10 (m, 4 H) 3.54 (ddd, *J*=7.40, 3.59, 3.36 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H).

237C. Azida 1-Ciclopropil-1H-imidazol-4-carbonilo



El compuesto **237B** se convirtió a **237C** usando un procedimiento análogo al que se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: Tiempo de retención HPLC = 0.76 min; EM $(M+H)^+$ = 178; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05 - 1.12 (m, 4 H) 3.58 (ddd, *J*=10.91, 7.10, 3.97 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

237D. 1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilcarbamato de terc-Butilo

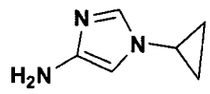


El compuesto **237C** se convirtió a **237D** usando un procedimiento análogo al que se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147: Tiempo de retención HPLC

090547

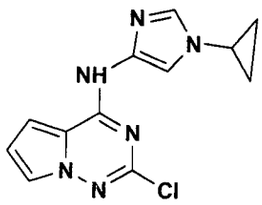
= 1.23 min; EM $(M+H)^+$ = 224: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 - 0.97 (m, 4 H) 1.46 - 1.53 (m, 9 H) 3.30 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H).

237E. 1-Ciclopropil-1H-imidazol-4-amina



Una solución de **237D** (0.60 gm, 2.3 mmol) en una solución 5.0 N de HCl en metanol se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hr. Esto se aplica en un polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, se moja con metanol, y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La remoción de los solventes dejó **237E**, (0.20 gm; 59% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (m, 4 H) 3.21 (s, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.16 (br s, 1 H).

237F. 2-Cloro-N-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



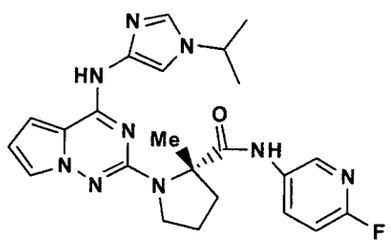
Esto se preparó de 1-ciclopropil-1H-imidazol-4-amina y **237E** como se describe por **1C**: Tiempo de retención HPLC = 2.15 min; EM $(M+H)^+$ = 277.

Una mezcla de **237F** (0.2 gm, 0.73 mmol), S-prolina (0.42 gm, 3.6 mmol), diisopropiletilamina (0.12 ml, 0.73 mmol) y una solución acuosa de NaOH (0.73 ml, 5.0 N, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 10 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes se removieron. El residuo se diluyó con agua y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los solventes se removieron para llevar las sales del ácido trifluoroacético de ácido (S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico: tiempo de retención HPLC: 2.27 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, gradiente 3 min, 4 ml/min); EM: 354 $(M+H)^+$. Una porción (110 mg, 0.3 mmol) de esto se tomó y trató con piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0.12 gm, 0.6 mmol) y diisopropiletilamina (0.052 ml, 0.3 mmol) en dimetilformamida seca (1.5 ml) a 0°C. El PyBOP (164 mg, 0.3 mmol) se agregó con agitación y después de 1 hr, la reacción se diluyó con metanol, y el producto se separó por HPLC preparativa. El solvente se removió de las fracciones de HPLC que contienen 3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y el

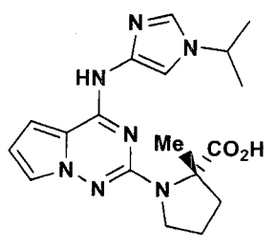
residuo se trató con una solución 5.0 N de HCl en metanol durante 1 hr a temperatura ambiente. Esto se aplicó luego en un cartucho de polímero de modo de mezclado de cation Phenomenex Strata-X-C 33 um, mojado con metanol, y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La remoción de los solventes dejó **237** (80 mg, 68% de rendimiento). Tiempo de retención HPLC = 2.12 min; EM $(M+H)^+$ = 436.

EJEMPLO 238

(S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



238A. Ácido (S)-1-(4-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla de **228B** (0.15 gm, 0.5 mmol), ácido

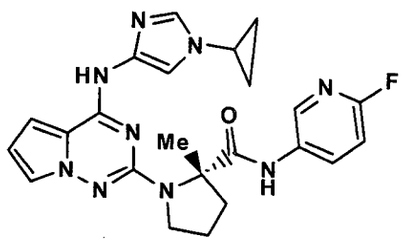
1(S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (0.35 gm, 2.7 mmol), terc-butóxido de sodio (0.256 gm, 2.7 mmol) y K_2CO_3 (75 mg, 0.5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml) se calentó en un reactor de microondas a 190°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los solventes se removieron para llevar lsa sales del ácido trifluoroacético: Tiempo de retención HPLC = 1.5 min; EM $(M+H)^+$ = 370.

La mezcla obtenida del Ejemplo **238A** (0.1 gm, 0.27 mmol), 6-fluoropiridina-3-amina (0.3 gm, 2.7 mmol), diisopropiletilamina (0.060 ml, 0.35 mmol) y HATU (0.1 gm, 0.27 mmol) en dimetilformamida seca (0.15 ml) se agitó 16 hr a temperatura ambiente. El producto se aisló por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y aplicaron en un cartucho de polímero de modo de mezclado de catión Phenomenex Strata-X-C 33 um, mojado con metanol y el producto se eluye con una solución 2 N de amoníaco en metanol. La remoción de los solventes dejó **238** (75 mg, 60% de rendimiento): Tiempo de retención HPLC = 2.09 min; EM $(M+H)^+$ = 464.

030551

EJEMPLO 239

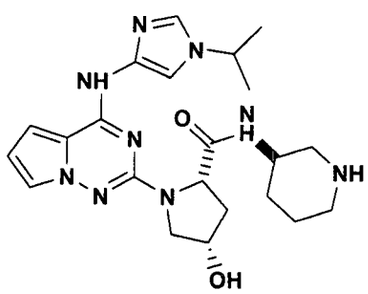
(S)-1-(4-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



Esto se preparó de **237F** y ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico de conformidad con el procedimiento descrito por **238**: tiempo de retención HPLC = 2.02 min; EM $(M+H)^+$ = 462.

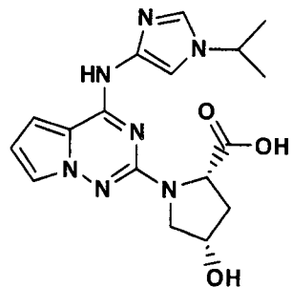
EJEMPLO 240

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



090552

240A. Ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla de 2-cloro-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina **228B** (140 mg, 0.507 mmol) y ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (Bachem, 997 mg, 7.61 mmol) en una botella de presión 15 ml se trata con NMP (4.5 ml). A esta mezcla agitada se le agrega luego NaOH 5 M (1.48 ml, 7.4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (140 µL, 0.811 mmol), y la reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 135°C durante 15 h. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de una frita de 45 mµ y se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 70% solvente B durante 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron hasta secarse para dar 205 mg del compuesto del título como una sal TFA posible; EM: 372 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.52 min.

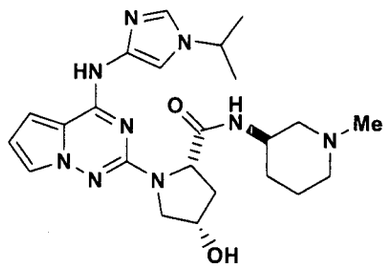
El compuesto del título se preparó de 240A y piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0.2 gm, 1.0 mmol)

MX0553

de conformidad con el procedimiento descrito por **228**: Tiempo de retención HPLC = 1.47 min; EM $(M+H)^+$ = 454.

EJEMPLO 241

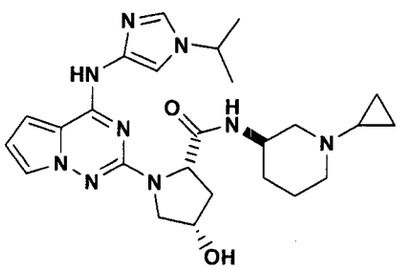
(2S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de **240** y formaldehído (37% en peso en agua) de conformidad con el procedimiento descrito por **236**: Tiempo de retención HPLC = 1.48 min; EM $(M+H)^+$ = 468.

EJEMPLO 242

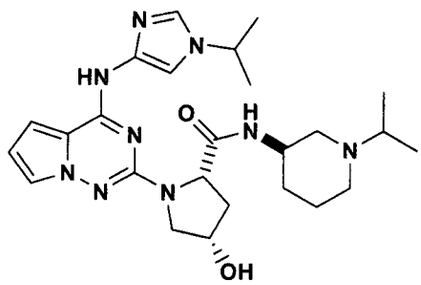
(2S,4S)-N-((R)-1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de **240** y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano como se describe por **89**: Tiempo de retención HPLC = 1.82 min; EM $(M+H)^+$ = 492.

EJEMPLO 243

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-isopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de **240** y acetona como se describe por **92**: Tiempo de retención HPLC = 1.83 min; EM $(M+H)^+$ = 494.

Condiciones HPLC para los Ejemplos 244 hasta 246:

En los ejemplos de abajo, los tiempos de retención de HPLC de fase inversa analítica se obtuvieron en un sistema Shimadzu HPLC con los siguientes solventes. Detección UV se llevó a 254 nM. Columna HPLC Waters X-Terra HPLC, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron, 1 ml/min relación de flujo, gradiente lineal de 95% A (95:5 Agua: CH_3CN, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8)/5% B

(90:10 CH_3CN: Agua, 10 mM NH_4OAc, pH 6.8) hasta 100% B durante 15 min. Detección UV se llevó a 254 nM.

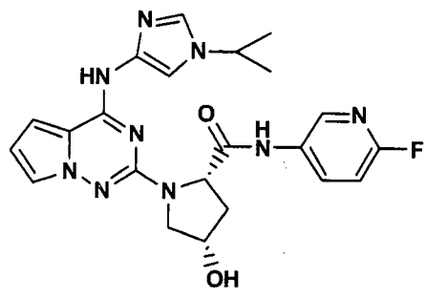
HPLC (RP) de fase inversa preparativa se realizó usando una columna Waters Atlantis 30 x 100 mm 5 micrones con elución de gradiente lineal usando la relación establecida del solvente A (10% Metanol - 90% agua - 0.1% TFA) y solvente B (90% Metanol - 10% agua - 0.1% TFA) durante el periodo de tiempo establecido (típicamente desde 10-13 min). Un ejemplo típico tendría el gradiente lineal desde 15% B (85% A) hasta 90% B (10% A) durante 12 min. La detección UV se llevó a 254 nM.

Varios de los productos finales se aíslan como sus bases libres al pasar las fracciones apropiadas desde la purificación de HPLC preparativa (usando el método descrito arriba) a través de un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) o 6 gramos (35 cc) Waters Oasis® MCX. La elución con metanol HPLC sirve para concentrar el producto en el cartucho y para remover la TFA. La elución posterior con 2.0M NH_3 en metanol (Aldrich), seguido por evaporación, dio la base libre de los productos finales.

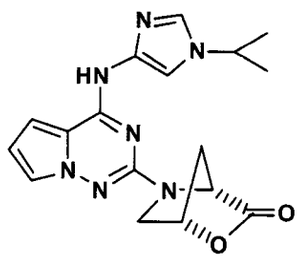
- 000556

EJEMPLO 244

(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



244A. (1S,4R)-5-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona



Una mezcla del compuesto de **240A** (102 mg, 0.275 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19 mg), se trata secuencialmente con THF (4 ml), N-metilmorfolina (181 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (58 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y luego los volátiles se evaporaron y el material crudo se seca bajo alto vacío y se usa directamente como se describe abajo sin purificación adicional:

- 606557

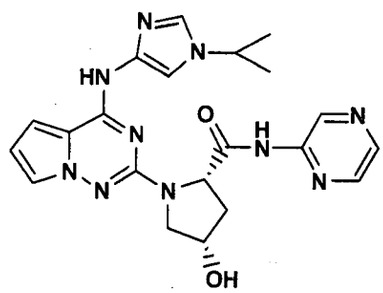
EM: 352 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.11 min.

Una solución agitada magnéticamente de 2-fluoro-5-aminopiridina (184 mg, 1.64 mmol) en THF (7 ml) bajo nitrógeno se enfría en un baño de agua con hielo y se trata luego lentamente con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 800 µL, 1.6 mmol). Después de 15 min, el material de **244A** (0.137 mmol) se agrega y la mezcla se agita rápidamente bajo nitrógeno. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría nuevamente en un baño de hielo y una solución fría de TFA (123 µL, 3 mmol) en metanol (3 ml) se agrega. La mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 70% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de un gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 26 mg del compuesto del título puro como un sólido: EM: 466 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.67 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 13.39 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.86 (brs, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J - 10.0 Hz), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.60 - 2.53

(m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 6H).

EJEMPLO 245

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



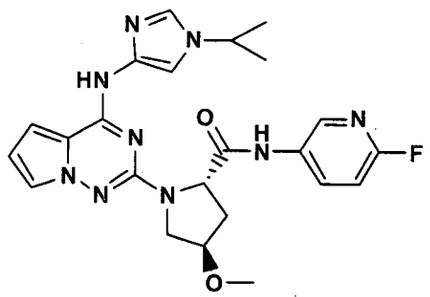
Usando el método descrito en **244**, pero substituyendo 2-fluoro-5-aminopiridina con 2-aminopirazina, el compuesto de **244A** (0.137 mmol) se convierte a 23.5 mg del compuesto del título puro como un sólido. La purificación HPLC preparativa tiene un gradiente usando 10% solvente B hasta 70% solvente B durante 11 min: EM: 449 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.62 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 15.8 min; 500 MHz ^1H RMN (d_6-DMSO-) δ 10.37 (brs, 1H), 9.99 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.33 (brs, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.58 -

- 000553

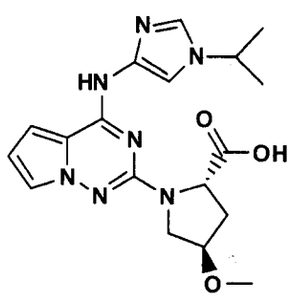
2.51 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 6H).

EJEMPLO 246

(2S,4R)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



246A. Ácido (2S,4R)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla de 2-cloro-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina **228B** (154 mg, 0.556 mmol) y sal HCl del ácido (2S,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (**218A**) (984 mg, 5.42 mmol) en una botella de presión 15 ml se trata con

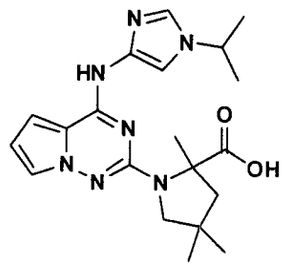
NMP (5 ml). A su mezcla agitada se le agrega luego NaOH 5 M (2.14 ml, 10.7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (140 µL, 0.811 mmol), y la reacción se moja con nitrógeno, se sella, y calienta a 135°C durante 22 h. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y se purifica por HPLC preparativa (usando 10% solvente B hasta 80% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron hasta secarse para dar 187 mg del compuesto del título como posible sal TFA; EM: 386 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.68 min.

Siguiendo el procedimiento descrito en **219, 246A** (0.221 mmol) se convierte (las condiciones de la purificación de HPLC preparativa usadas son 15% B hasta 80% B durante 11 min) a la base libre del compuesto del título como un sólido.; EM: 480 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.76 min; HPLC (Método A) tiempo de retención = 12.94 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.84 (brs, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m,

1H), 1.43 (d, 6H, J=6.7 Hz).

EJEMPLO 247

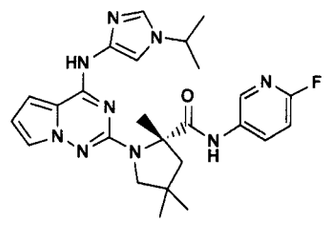
Ácido 1-(4-(1-Isopropil-*1H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxílico



El ácido 1-(4-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxílico se preparó usando el mismo método descrito en el ejemplo **163H** usando **228B y 163G** como materiales de partida. EM: 398 (M+H)+; Tiempo de retención HPLC: 2.74 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, gradiente 4 min, 4 ml/min).

EJEMPLO 248

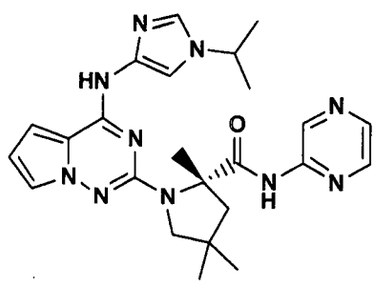
(S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-*1H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida



(La S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-*1H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida se preparó usando el mismo método como se describe por el Ejemplo **165**. La mezcla racémica se separó por columna SFC quiralcel OD-H, 4.6x250mm, 5 um durante 25 min. Las fracciones con t = 14.51 minutos se colectaron. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.15 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.15 (1H, s), 6.93 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz), 6.84 (1H, br s), 6.48 (1H, dd, J = 2.5, 4.3 Hz), 4.11 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.46 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 2.42 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 2.04 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 1.73 (3H, s), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (9H, m). EM: 492 $(M+H)^+$ tiempo de retención HPLC: 3.35 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, gradiente 3 min, 4 ml/min).

Ejemplo 249

(S)-1-(4-(1-isopropil-*1H*-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

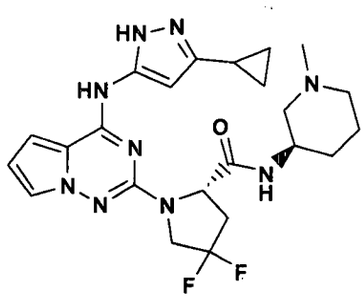


La (S)-1-(4-(1-Isopropil-*1H*-imidazol-4-

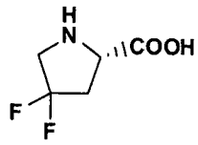
ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida se preparó usando el mismo método como se describe por el ejemplo **248**. La mezcla racémica se separó por columna SFC quiracel OD-H, 4.6x250mm, 5 um durante 20 min. Las fracciones con t = 8.52 min se colectaron. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.31 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.22 (1H, m), 7.36 - 7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 6.46 (1H, dd, *J* = 2.5, 4.5 Hz), 4.23 (1H, h, J = 6.8 Hz), 3.63 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.49 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.46 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 2.02 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 1.73 (3H, s), 1.38 (3H, d, *J = 6.8 Hz*), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.22 (3H, s), 1.20 (3H, s). HPLC (phenomenex-luna 4.6x150 mm durante 25 min) tiempo de retención = 16.90 min. EM: 475 $(M+H)^+$ tiempo de retención HPLC: 3.22 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, gradiente 3 min, 4 ml/min).

EJEMPLO 250

(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

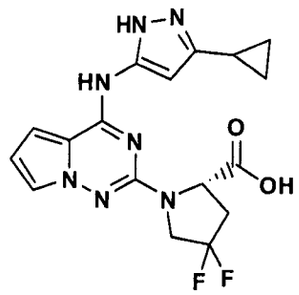


250A. Ácido (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico



A una solución de ácido (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (500 mg, 1.99 mmol) en metanol (30 ml) se agregó 4N HCl dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La concentración dio un aceite el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación (480 mg, 100%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 4.76 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 3.79 - 3.87 (2H, m), 2.91 - 3.03 (1H, m), 2.73 - 2.82 (1H, m).

250B. Ácido (S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico



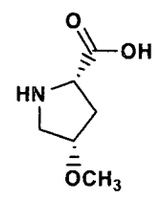
Una mezcla de **1C** (250 mg, 0.91 mmol), diisopropiletilamina (117 mg, 0.91 mmol), clorohidrato del ácido (*S*)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (920 mg, 4.55 mmol), solución acuosa de NaOH 5 N (0.85 ml, 4.32 mmol), y N-

metilpirrolidiona (3 ml) se calentó a 160°C en un microondas durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto (**250**) (163 mg, 46%). EM: 390 $(M+H)^+$; HPLC Tiempo de Ret: 3.71 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 5 min gradiente, 4 ml/min).

El compuesto **250** se preparó usando 4,4-difluro. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.37 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 2.5, 4.5 Hz), 6.30 (1H, br s), 4.71 (1H, dd, J = 3.8, 10.1 Hz), 3.92 - 4.02 (3H, m), 2.79 - 2.91 (1H, m), 2.41 - 2.61 (3H, m), 2.16 (3H, s), 1.88 - 1.99 (3H, m), 1.39 - 1.58 (3H, m), 1.21 - 1.26 (1H, m), 0.94 - 0.98 (2H, m), 0.81 (2H, m). HPLC (phenomenex-luna 4.6x150 mm sobre 25 min) Tiempo de Ret = 16.75 min. EM: 486 $(M+H)^+$ HPLC Tiempo de Ret: 2.81 min (columna Phenomenex-Luna S10 4.6 x 50 mm, 3 min gradiente, 4 ml/min).

EJEMPLO 251

ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico

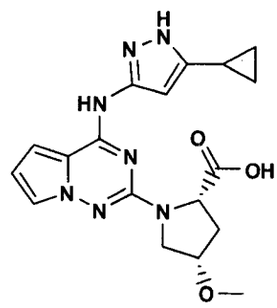


Una solución agitada de ácido (2S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (35.9 g, 135.4 mmol) en THF seco (870 ml) se trata bajo nitrógeno

con hidruro de sodio (11.78 g, 491 mmol) y yoduro de metilo (38.5 g, 271 mmol), usando un procedimiento similar al que se publica en J. Med. Chem. 1988, *31*, 875, excepto que el reflujo se lleva a cabo durante 16 h. El producto crudo extraído de esta reacción de alquilación, ácido (2S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, se disuelve luego en metanol (200 ml), se trata con 6.2 g de hidróxido de paladio al 20% en carbono, y se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metanol, y se evapora *in vacuo*. El sólido resultante se suspende en diclorometano (450 ml) y se filtra para dar 11.5 g (91%) del compuesto del título puro: EM: 146 $(M+H)^+$; 500 MHz ^{1}H RMN (d6-DMSO) δ

EJEMPLO 252

ácido (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



Al ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico

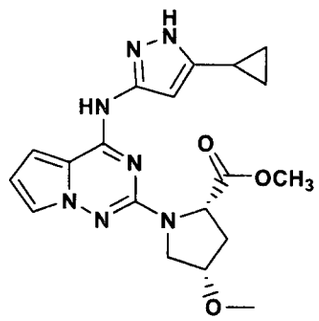
...080587

sólido (2.43 g, 16.7 mmol) en una botella de presión 48 ml se agrega NMP (18 ml)) seguido por NaOH 5 M (3.2 ml , 16 mmol). La N,N-diisopropiletilamina (3.0 ml, 17.2 mmol) se agrega y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo **1C** (2.05 g, 7.45 mmol). El recipiente se moja con nitrógeno, se sella, y se calienta a 135°C durante 21 h. La mezcla de reacción cruda se enfría y se vacía en agua (400 ml) y se acidifica lentamente con HCl 1 N (30 ml) a un pH 2-3. El precipitado resultante se colecta por filtración, se lava con agua (50 ml) y se seca *in vacuo* para dar 1.8 g (63%) del compuesto del título, 89% puro por HPLC. Las capas acuosas combinadas se extraen entonces con acetato de etilo (700 ml). La capa de acetato de etilo se lava en agua (2 x 100 ml) y salmuera (200 ml), y se seca (Na_2SO_4). El extracto se concentra *in vacuo* para dar 1.40 g del compuesto del título adicional como un sólido que es >92 % puro por HPLC: EM: 384 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.14 min.

000563

EJEMPLO 253

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo

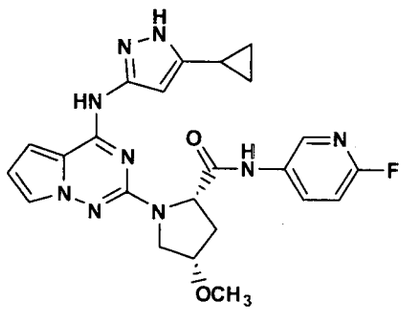


La cantidad entera del compuesto del Ejemplo 252 (3.2 g) se disuelve en metanol (500 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (90 mg), N-metilmorfolina (800 µL), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2.03 g, 10.6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se concentra *in vacuo*, y se extrae con acetato de etilo (450 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (2 x 275 ml) y salmuera (100 ml), y se seca (Na_2SO_4). El solvente se evapora *in vacuo* y el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver arriba para los detalles generales) con un cartucho Flash 40+M usando un gradiente desde 100% diclorometano hasta 10% metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron *in vacuo* para dar 2.70 g (91%) del compuesto del título como un sólido el cual se usa

directamente como se describe abajo: EM: 398 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.34 min.

EJEMPLO 254

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida

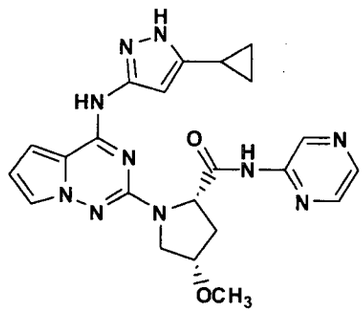


Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (3.30 g, 29.4 mmol) en THF seco (40 ml) bajo nitrógeno a 0°C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 13.8 ml, 27.6 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo **253** se agrega (1.06 g, 2.68 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 70 min. Una solución fría de TFA (2.5 ml) en metanol (20 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 23% solvente B hasta 80% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10.41 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 6 gramos (35 cc) y 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito

arriba, para dar 566.2 mg (44.4%) del compuesto del título puro del Ejemplo **254** como un sólido: EM: 478 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.35 min.; HPLC (Método A pero con 30 min en vez de 15 min de gradiente) tiempo de retención = 15.61 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.15 (brs, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, J = 4.0, 11.6 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.55 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H). Notar que durante la HPLC preparativa, una cantidad menor del epímero del anillo de prolina C-2 eluido previamente se puede obtener similarmente.

EJEMPLO 255

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



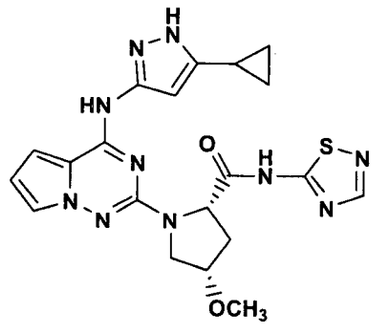
Una solución fría de 2-aminopirazina (7.2 g, 75.8 mmol) en THF seco (125 ml) bajo nitrógeno a 0°C se trata

571

lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 36.0 ml, 72.0 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo **253** se agrega (2.00 g, 5.04 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Una solución fría de TFA (5.8 ml) en metanol (12 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10.61 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando cartuchos de extracción uno de 6 gramos (35 cc) y dos de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, y uno de 5 gramos cartucho (60 cc) Phenomenex strata-XL-C siguiendo el método general descrito arriba, para dar 1.07 g (46%) del compuesto del título puro del Ejemplo **255** como un sólido: EM: 461 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.27 min.; HPLC (Método A pero con 30 min en vez de 15 min de gradiente) tiempo de retención = 14.57 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.46 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H,), 6.31 (brs, 1H), 4.74 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.17 (brs, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J = 4.0, 11.6 Hz), 3.33 (s, 3H), 2.57 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.71-0.64 (m, 1H). Notar que durante la HPLC preparativa, una cantidad menor del epímero del anillo de prolina C-2 eluido previamente se puede obtener similarmente.

EJEMPLO 256

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



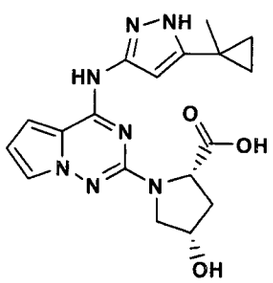
Una solución fría de 5-amino-1,2,4-tiadiazol (532 mg, 5.26 mmol) en THF seco (20 ml) bajo nitrógeno a 0°C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 2.50 ml, 5.0 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo **253** se agrega (235 mg, 0.591 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Una solución fría de TFA (455 µL) en metanol (8 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 20% solvente B hasta 80% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10.22 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX siguiendo el método general descrito arriba, para dar 112 mg (41%) del compuesto del título puro del Ejemplo **256** como un sólido: EM: 467 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.44

573

min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.01 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ.8.29 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J=4.3 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.16 (brs, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 3H), 3.9 (d, 1H, J-12.2 Hz), 1.03 (dd, 1H, J = 3.7, 11.6 Hz), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H). Notar que durante la HPLC preparativa, una cantidad menor del epímero del anillo de prolina C-2 eluido previamente se puede obtener similarmente.

EJEMPLO 257

Ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico

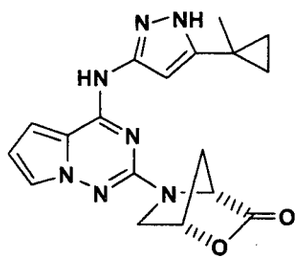


A un ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico sólido (8.38 g, 63.9 mmol) en una botella de presión 100 ml se le agrega NMP (35 ml) seguido por NaOH 5 M (12.8 ml, 64.0 mmol). La N,N-diisopropiletilamina (1.31 ml, 7.52 mmol) se agrega y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo **194A** (1.88 g, 6.51 mmol). El recipiente

se moja con nitrógeno, se sella, y se calienta a 135°C durante 27 h. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente y luego se vacía en agua (250 ml) y lentamente se trata con HCl 1.0 N acuoso (75 ml,) a un pH 2-3 para dar un precipitado, el cual se filtra, se lava con éter de dietilo (3 x 15 ml), y se seca bajo alto vacío para dar 518 mg (21%) del compuesto del título del Ejemplo **257** como un sólido. El filtrado de agua se extrae con acetato de etilo (5 x 300 ml), las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua (75 ml), salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se evapora *in vacuo* para dar un aceite espeso que contiene el resto del producto húmedo con NMP; EM: 384 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.26 min.

EJEMPLO 258

(1S,4R)-5-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona

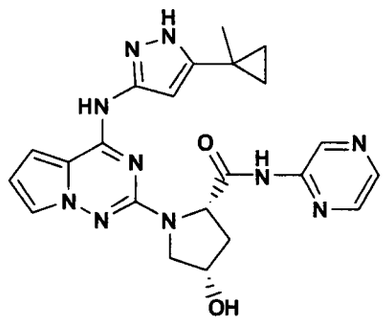


Una mezcla del compuesto del Ejemplo **257** (2.45 g, 6.4 mmol) en THF seco (100 ml) se trata secuencialmente con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (222 mg), N-metilmorfolina (2.46

ml, 22.4 mmol), y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1.29 g, 6.72 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 min, se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 1.5 h luego se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Los volátiles se evaporaron *in vacuo* y el material crudo se disuelve en acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se lava con agua (6 x 200 ml) y salmuera (200 ml), y se seca (Na_2SO_4). La concentración *in vacuo dio* 2.38 g del compuesto del título del Ejemplo **258** como un sólido el cual se usa directamente como se describe abajo sin purificación adicional: EM: 366 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.40 min.

EJEMPLO 259

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



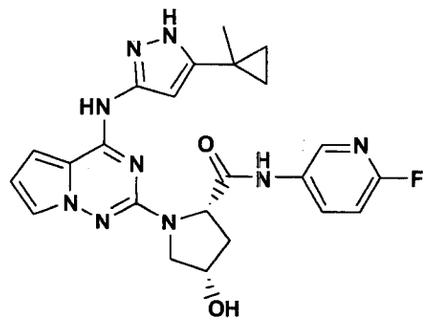
Una solución fría de 2-aminopirazina (2.1 g, 22.1 mmol) en THF seco (40 ml) bajo nitrógeno a 0°C

se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 10.5 ml, 21.0 mmol). Después de 20 min, el compuesto del Ejemplo **258** se agrega (634 mg, 1.74mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución fría de TFA (1.7 ml) en metanol (15 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 20% solvente B hasta 80% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10.1 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre usando un cartucho de 5 gramos (60 cc) Phenomenex strata-XL-C siguiendo el método general descrito arriba, para dar 238 mg (30%) del compuesto del título puro del Ejemplo **259** como un sólido: EM: 461 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.14 min.; HPLC (Método A pero con 30 min en vez de 15 min de gradiente) tiempo de retención = 13.24 min; 500 MHz ^1H RMN (d_6-DMSO) δ 12.07 (brs, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.41 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.41 - 8.36 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.26 (brs, 1H), 4.70 (dd, 1H, J = 1.8, 9.8 Hz), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.20 (d, 1H, J-13.1 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.97 - 0.90 (m. 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H).

080577

EJEMPLO 260

(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

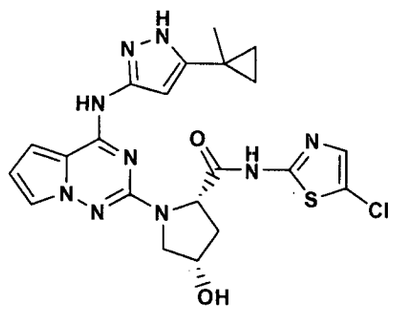


Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (695 mg, 6.2 mmol) en THF seco (12 ml) bajo nitrógeno a 0°C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 3.02 ml, 6.04 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo **258** se agrega (171 mg, 0.468 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Una solución fría de TFA (310 µL) en metanol (10 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 85% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 10.07 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Phenomenex Strata-XL-C, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 147 mg (66%) del compuesto del título puro del Ejemplo **260** como un sólido: EM: 478 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención =

2.13 min.; HPLC (Método A pero con 20 min en vez de 15 min de gradiente) tiempo de retención = 11.25 min. 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ.8.28 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.86 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H).

EJEMPLO 261

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

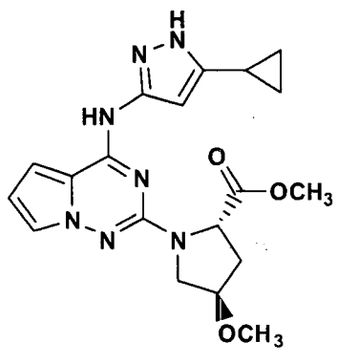


Una solución fría de clorohidrato de 2-amino-5-clorotiazol (1.56 g, 9.1 mmol) en THF seco (20 ml) bajo nitrógeno a 0°C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 9.0 ml, 18.0 mmol). Después de 10-15 min, el compuesto del Ejemplo **258** se agrega (171 mg, 0.468 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Una solución fría de TFA (1.5 ml) en metanol (5 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 40%

solvente B hasta 100% solvente B durante 12 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9.6 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Phenomenex Strata-XL-C, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 138 mg (59%) del compuesto del título puro del Ejemplo **261** como un sólido: EM: 500, 502 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.57 min.; HPLC (Método A pero con 20 min en vez de 15 min de gradiente) tiempo de retención = 13.31 min. 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.34 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.77-0.72(m, 2H).

EJEMPLO 262

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

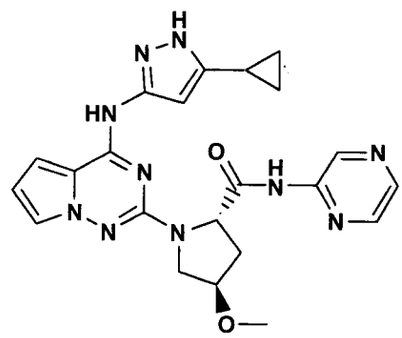


El compuesto del Ejemplo **218B** (4.36 mmol) se

disuelve en metanol (350 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (250 mg y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (836 mg, 4.36 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5.5 h, se concentra *in vacuo*, y se extrae con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (3 x 150 ml) y salmuera (150 ml), y se seca (Na_2SO_4). El solvente se evapora *in vacuo* y el sólido obtenido como el compuesto del título del Ejemplo **262** se usa directamente como se describe abajo: EM: 398 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.28 min.

EJEMPLO 263

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

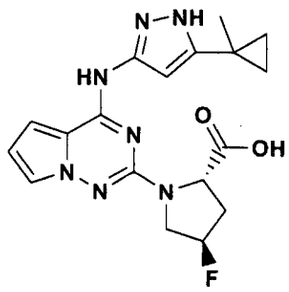


Una solución fría de 2-aminopirazina (3.5 g, 36.3 mmol) en THF seco (200 ml) bajo nitrógeno a 0°C

se trata lentamente con agitación con cloruro isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 18.0 ml, 36.0 mmol). Después de 20 min, el compuesto del Ejemplo **262** se agrega (1.2 g, 3.02 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h luego se entibia a 40°C durante 1.5 h. Una solución fría de TFA (3.1 ml) en metanol (40 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 16% solvente B hasta 87% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9.45 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre usando un cartucho de extracción de 6 gramos (35 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 735 mg (53%) del compuesto del título puro del Ejemplo **263**; EM: 461 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.17 min; HPLC (Método A pero con 20 min en vez de 15 min de gradiente) tiempo de retención = 15.84 min; 500 MHz ^1H RMN (d_6-DMS)) δ 12.01 (brs, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.35 (brs, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.78 (brs, 1H), 0.88-0.74 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H).

EJEMPLO 264

Ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico

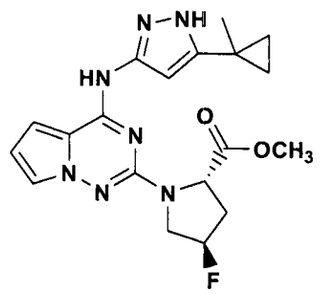


A un ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico sólido (3.15 g, 23.7 mmol) en una botella de presión 100 ml se agrega NMP (15 ml) seguido por NaOH 5 M (4.7 ml , 23.5 mmol). La N,N-diisopropiletilamina (4.13 ml, 23.7 mmol) se agrega y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo **194A** (1.88 g, 6.51 mmol). El recipiente se moja con nitrógeno, se sella, y se calentó hasta 135°C durante 72 h. La mezcla de reacción cruda se enfría y vacía en agua (300 ml) y diclorometano (200 ml). La capa orgánica se remueve y la capa acuosa se extrae con diclorometano adicional (1 x 50 ml). La capa acuosa se hace ácida con 1.0 N HCl (26.5 ml) a un pH 2-3 y se extrae con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las capas de acetato de etilo se combinan, se lavan con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secan (Na_2SO_4) y evaporan *in vacuo* para dar un aceite espeso que contienen el compuesto del título del Ejemplo **264**, humedecido con NMP, el cual se

usó directamente como se describe abajo; EM: 386 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.55 min.

EJEMPLO 265

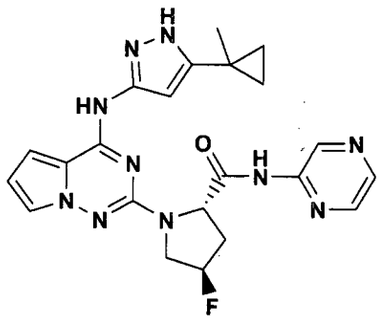
4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



El material del Ejemplo **264** (1.58 mmol) se disuelve en metanol (300 ml) y se trata con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (107 mg), y clorohidrato 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (319 mg, 1.66 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h, se concentra *in vacuo*, y se extrae con acetato de etilo (750 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (5 x 150 ml) y salmuera (750 ml), se seca (Na_2SO_4) y evapora *in vacuo* para dar 740 mg del compuesto del título del Ejemplo **265** que se usa abajo sin purificación adicional; EM: 400 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.70 min.

EJEMPLO 266

(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

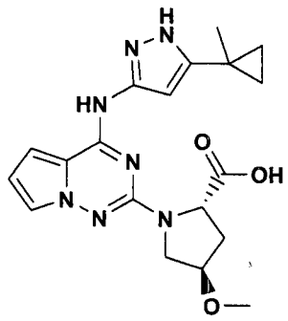


Una solución fría de 2-aminopirazin (280 mg, 2.95 mmol) en THF seco (20 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 1.3 ml, 2.6 mmol). Después de 20 min, el compuesto del Ejemplo **265** (0.227 mmol) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 55 min. Una solución fría de TFA (215 µL) en metanol (10 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 20 % del solvente B hasta 95% del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9.27 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 61.3 mg (59%) del compuesto del título puro del Ejemplo **266**; EM: 463 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.42 min; HPLC (Método A pero con un gradiente

de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.10 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 9.30 (brs, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.36 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.52-6.36 (m, 2H), 5.43 (d, 1H, J = 52.2 Hz), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H).

EJEMPLO 267

Ácido (2S,4R)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico

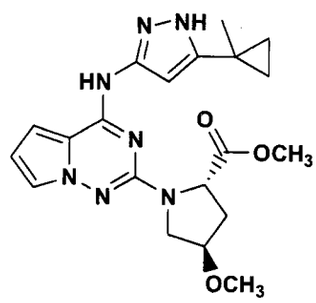


A la sal HCl del ácido (2*S*, 4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico sólida, **218A** (7.85 g, 43.3 mmol) en una botella de presión 150 ml se le agrega NMP (40 ml) seguido por NaOH 5 M (16.96 ml, 84.80 mmol). El N,N-diisopropiletilamina (1.81 ml, 10.4 mmol) se agrega y la mezcla agitada se trata con el compuesto del Ejemplo **194A** (2.50 g, 8.65 mmol). El recipiente se moja con nitrógeno, se sella, y calentó hasta 135°C durante 20 h y luego se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción cruda se enfría y vacía en agua

(250 ml) y se hace ácida con 1.0 N HCl (46.5 ml) a un pH 2-3. El sólido resultante se colecta por filtración y se seca *in vacuo* hasta obtener 2.38 g (69.4%) de el producto del Ejemplo **267**. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (Na_2SO_4), y evaporan *in vacuo* para dar un aceite espeso que adicionalmente contienen el compuesto del titulo del Ejemplo **267**, humedecido con NMP. Este aceite espeso se usó directamente como se describe abajo en el Ejemplo **268**; EM: 398 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.41 min.

EJEMPLO 268

4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

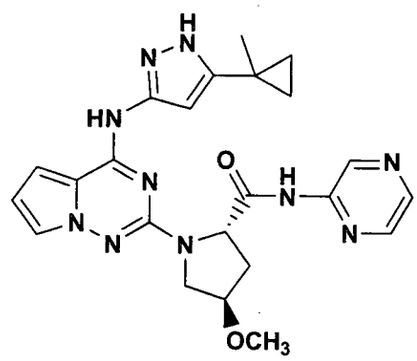


Usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo **262**, el aceite espeso del Ejemplo **267** se convierte al compuesto del título del Ejemplo **268** que se usa a continuación sin purificación adicional; EM: 412 $(M+H)^+$,

CL/EM tiempo de retención = 2.74 min.

EJEMPLO 269

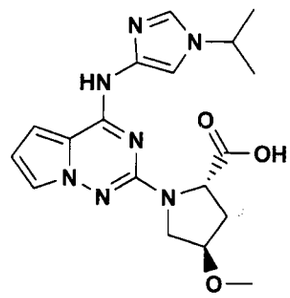
(2S,4R)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo **266**, el compuesto del Ejemplo **268** se convierte al compuesto del título del Ejemplo **269** en 61% de rendimiento; EM: 475 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.43 min.; HPLC (Método A pero con gradiente de 20 min en vez de una de 15 min) tiempo de retención = 11.77 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.78 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H).

EJEMPLO 270

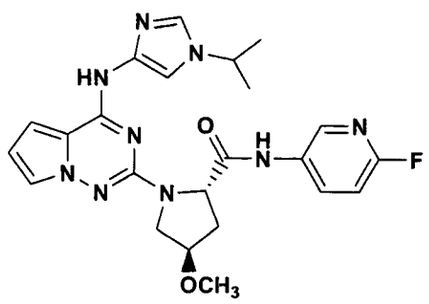
Ácido (2S,4R)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico



Una mezcla del compuesto del Ejemplo **228B** (154 mg, 0.556 mmol) y la sal HCL del ácido (2*S*, 4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico, **218A** (984 mg, 5.42 mmol) en una botella de presión 15 ml se trata con NMP (5 ml) seguido por NaOH 5 M (2.14 ml, 10.7 mmol). El N,N-diisopropiletilamina (140 µL, 0.811 mmol) se agrega luego y la mezcla agitada se moja con nitrógeno, se sella, y calentó hasta 135 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se purifica luego por HPLC preparativa (usando 10 % del solvente B hasta 80 % del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8.69 min) se evaporaron para secarse para dar 187 mg del compuesto del título (sal TFA posible) del Ejemplo **270** el cual se usa directamente como se describe abajo; EM: 386 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.68 min.

EJEMPLO 271

(2S,4R)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida

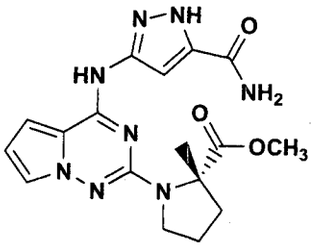


El compuesto del Ejemplo **270** (85 mg, 0.221 mmol), 2-fluoro-5-aminopiridina (336 mg), y 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (34 mg) se trata secuencialmente con NMP (4 ml), clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (52 mg), y N-metilmorfolina (242 µL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, y a 45 °C durante 45 min, y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 15% del solvente B hasta 80 % del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8.30 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 1 gramo (20 cc) Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 45.8 mg del compuesto del título puro (43%) como un sólido: EM: 480 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.76 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 20 min en vez de uno de 15 min) tiempo de

retención = 12.94 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.84 (brs, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 4.68 (t, 1 H, J = 7.80 Hz), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 272

1-(4-(5-carbamoil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo

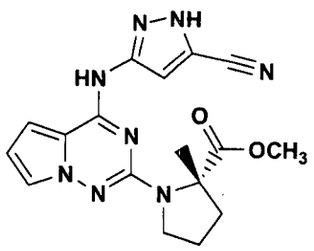


El compuesto del Ejemplo **179** (8.1 mmol) se disuelve en metanol (300 ml) y se trata con 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (540 mg) y clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1.73 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se concentra *in vacuo*, y se divide con acetato de etilo (350 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se seca (Na_2SO_4). El solvente se evapora *in vacuo y* el residuo se purifica por

cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver arriba para los detalles generales) con un cartucho Flash 65+M usando un gradiente desde 100% de diclorometano hasta 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron *in vacuo* para dar 726 mg (23%) del compuesto del título puro como un sólido el cual se usa directamente como se describe abajo. Además, se obtienen 386 mg del compuesto del titulo menos puro: EM: 385 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.41 min.

EJEMPLO 273

1-(4-(5-ciano-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo

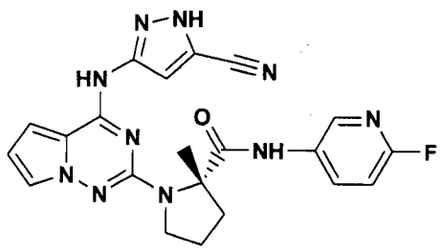


El compuesto del Ejemplo **272** (256 mg, 0.665 mmol) é imidazol (146.5 mg, 2.154 mmol) se disuelve en piridina anhidra (4 ml), se enfría hasta -10 °C, y oxicloruro de fosfato (350 µL, 3.82 mmol) luego se agrega durante 1 min. La reacción se almacena a -20°C durante la noche, se entibia a temperatura ambiente durante 15 min, y vacía sobre 10 g de hielo. El Metanol (60 ml) se agrega luego, la mezcla se

concentra parcialmente in vacuo, y luego se purifica por la fase HPLC inversa preparativa usando una columna Prep C18 30 x 100 mm Waters X-Bridge, 5 micrones, con elución de gradiente lineal usando la relación de 88 % del solvente C (5% de acetonitrilo - 95% de agua - 10 mmol de acetato de amonio) y 85% del solvente D (90% de acetonitrilo - 10% de agua - 10 mmol de acetato de amonio) durante 11 min con una relación de flujo de 35 ml/min. Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 9.6 min) se procesan para el compuesto del título, obtenido como su base libre, por extracción con acetato de etilo (700 ml), seguido por un lavado con agua (40 ml) y salmuera (100 ml), secado sobre Na_2SO_4, y concentrado *in vacuo* para dar 198.7 mg (82%) del compuesto del título puro como un sólido; EM: 367 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.66 min.

EJEMPLO 274

(S)-1-(4-(5-ciano-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



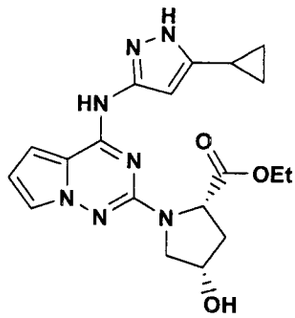
Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (270

mg, 2.41 mmol) en THF seco (5 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 1.08 ml, 2.0 mmol). Después de 10 min, el compuesto del Ejemplo **273** se agrega (72 mg, 0.197 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 21 h. Una solución fría de TFA (176 µL) en metanol (5 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Prep C18 30 x 100 mm de Waters X-Bridge, 5 micrones, con elución de gradiente lineal usando la relación de 88 % del solvente C (5% acetonitrilo - 95% de agua - 10 mmol de acetato de amonio) y 83% del solvente D (90% de acetonitrilo - 10% de agua - 10 mmol de acetato de amonio) durante 11 min con una relación de flujo de 35 ml/min. Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8.9 min) se procesan al compuesto del título, obtenido como su base libre, por extracción con acetato de etilo (170 ml), seguido de un lavado con agua (10 ml) y salmuera (100 ml), secado sobre Na_2SO_4, y concentración *in vacuo* para dar 60.1 mg (68%) del compuesto del título puro como un sólido; EM: 447 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.47 min. El HPLC (Método A pero con un gradiente de 20 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 14.85 min; IR (KBr) 2243 cm^{-1}; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.54 (brs, 1H),

6.47 (brs, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 1.67 (s, 3H).

EJEMPLO 275

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-etilo

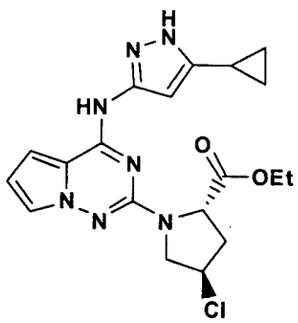


El compuesto del Ejemplo **208B** (2.5 mmol) se disuelve en etanol absoluto (100 ml) y THF (50 ml). La trietilamina (9 ml) y el etóxido de magnesio (2.65 g, 23.2 mmol) se agrega y la mezcla se hace reflujo durante 30-45 min y el solvente se evapora *in vacuo*. El residuo se divide con acetato de etilo (300 ml) y la solución del ácido cítrico acuosa (pH 2, 300 ml). La capa de acetato de etilo se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), y se seca (Na_2SO_4). El solvente se evapora *in vacuo y* el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver arriba para los detalles generales) con un cartucho Flash 40+M usando un gradiente desde 100% de diclorometano hasta 100% de acetato de etilo. Las fracciones deseadas que

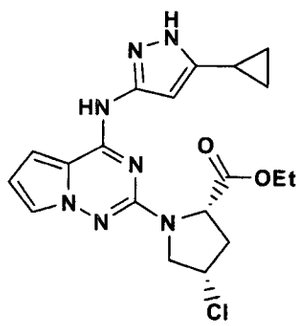
contienen el producto se evaporaron *in vacuo* para dar 838 mg (85%) del compuesto del título el cual se usa directamente como se describe abajo: EM: 398 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.27 min.

EJEMPLO 276

4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de ((2S,4R)-etilo (isómero mayor) y 4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-etilo (isómero menor)



Isómero mayor



Isómero menor

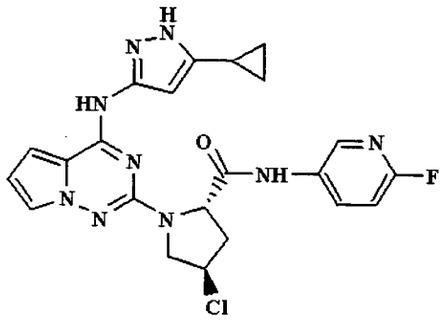
El compuesto del Ejemplo **275** (525 mg, 1.32 mmol) en piridina seca (7 ml) se enfría bajo nitrógeno hasta 0 °C y se trata lentamente durante 30 min con cloruro de metanosulfonilo (0.75 ml, 9.70 mmol). La reacción se entibia a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evapora *in vacuo* y el residuo se divide con acetato de etilo (165 ml),

-090536

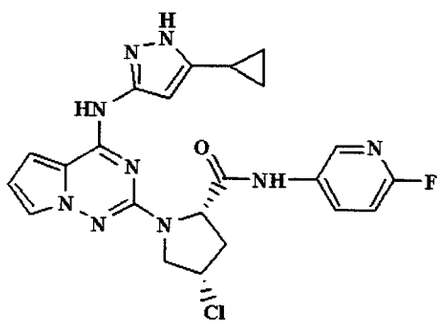
agua (45 ml), y salmuera (30 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera y se seca (Na_2SO_4). El solvente se evapora *in vacuo y* el residuo se disuelve en diclorometano, se evapora *in vacuo*, y se seca bajo alto vacío. El residuo se disuelve en diclorometano seco (8 ml), se transfiere a una botella de presión 50 ml, se moja con nitrógeno y se trata con cianuro de tetrabutilamonio (2.00 g, 7.46 mmol). La reacción se calienta a 50 °C durante 1.5h, mas de el solvente se remueve bajo una corriente de nitrógeno, y DMF seco (4ml) luego se agrega. La mezcla de reacción se calienta a 85 °C durante 17h, se enfría, y divide con acetato de etilo (150 ml), agua (60 ml), y salmuera (30 ml). La capa orgánica se lava con agua (5 x 60 ml) y salmuera (2 x 100 ml) y se seca ($MgSO_4$). El solvente se evapora *in vacuo* y el residuo se disuelve en THF, se evapora *in vacuo*, y se seca bajo alto vacío para dar alrededor de 1 g de aproximadamente de 2.5:1 mezcla de el compuesto del titulo crudo los cuales no se separan pero se usan directamente como se describe abajo; EM: 416, 418 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2,72 (menor) y 2.83 (mayor) min.

EJEMPLO 277

(2S,4R)-4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida (isómero mayor) y (2S,4S)-4-cloro-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida (isómero menor)



isómero mayor



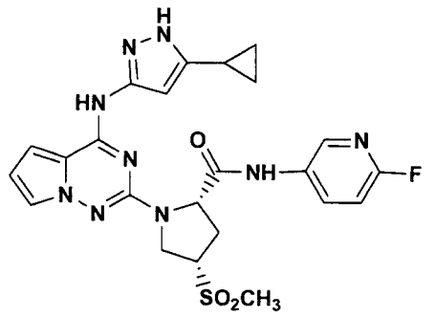
isómero menor

Una solución fría de 2-fluoro-5-aminopiridina (1.70 g, 15.1 mmol) en THF seco (45 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se trata lentamente con agitación con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF; 7.3 ml, 14.6 mmol). Después de 10 -15 min, esta solución se agrega a todo el material crudo del Ejemplo **276** (1.32 mmol teórica) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 75 min. Una solución fría de TFA (1.40 ml) en metanol (15 ml) se agrega y la mezcla se purifica luego por HPLC preparativa (usando 23 % del solvente B hasta 90 % del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen los productos (tiempo de

retención = 9.34 min, isómero menor; tiempo de retención = 10.05 min, isómero mayor) se procesan a los compuestos del título, esto se obtiene como bases libres, usando cartuchos de extracción Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 170.2 mg (26.8 %, isómero mayor) y 96.5 mg (15.2%, isómero menor) de los compuestos del título puros del Ejemplo **277** como sólidos: (**Isómero mayor**) EM: 482, 484 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.60 min.; HPLC (Método E) tiempo de retención = 14.45 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H). (**Isómero menor**); EM: 482, 484 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.50 min.; HPLC (Método E) tiempo de retención = 13.55 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 2.8, 9.0 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.97 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.66 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 1.83-1.76 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 1H).

EJEMPLO 278

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida

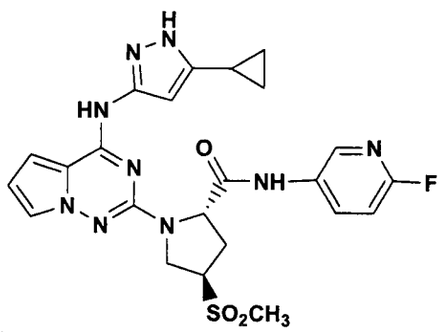


El producto mayor del Ejemplo **277** (51.9 mg, 0.108 mmol) y sal de sodio del ácido metansulfínico (367 mg, 3.6 mmol) se disuelve en DMF seco (1 ml) y se pone en un vial de microondas 0.5-2.0 ml, se moja con nitrógeno y se tapa. La reacción se calienta en una unidad de microondas iniciador Biotage durante 3-4 h a 130 - 140 °C, y luego se permite que repose a temperatura ambiente durante 70h. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa (usando 20 % del solvente B hasta 92 % del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto (tiempo de retención = 8.07 min) se evaporaron para secarse para dar 10.1 mg (18%) del compuesto del título como un sólido; EM: 526 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.03 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 14.27 min; 500 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.05 (brs, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.80

(dd, 1H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H).

EJEMPLO 279

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida



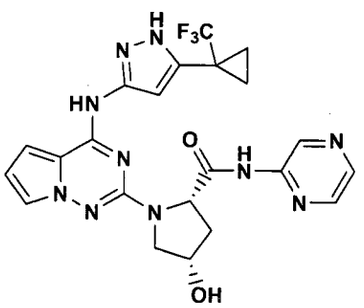
El producto menor del Ejemplo **277** (63.0 mg, 0.131 mmol) y sal de sodio del ácido metansulfínico (265 mg, 2.6 mmol) se disuelve en DMF seco (1.3 ml) y se convierte en 3.3 mg (5%) del compuesto del título como un sólido usando el método descrito en el Ejemplo **278**; EM: 526 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.11 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 14.87 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.25 (brs, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H) 6.25 (brs, 1H), 5.00-

050631

4.94 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H).

EJEMPLO 280

(2S,4S)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

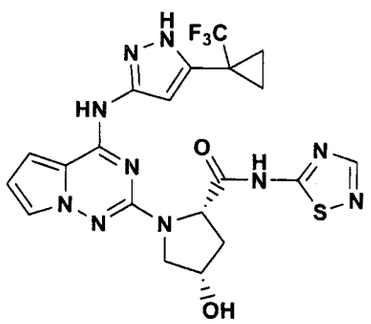


Usando 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **193A**, Ejemplos **257**, **258**, **y 259**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 515 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.41 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min. en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.08 min; 500 MHz ^{1}H RMN (d6-DMSO) δ 12.74 (brs, 1H), 10.46 (brs, 1H), 9.97 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.44

(brs, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.62 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 1.37-1.18 (m, 4H).

EJEMPLO 281

(2S,4S)-4-hidroxi-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

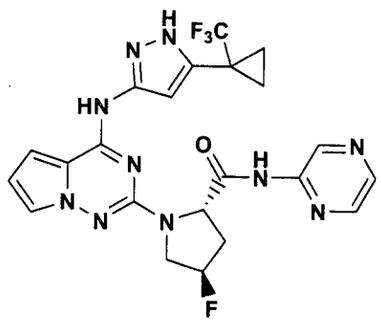


Usando 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **193A**, Ejemplos **257**, **258**, **y 256**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 521 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.54 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.43 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.63 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H),

2.66-2.53 (m, 1H), 2.36 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H).

EJEMPLO 282

(2S,4R)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

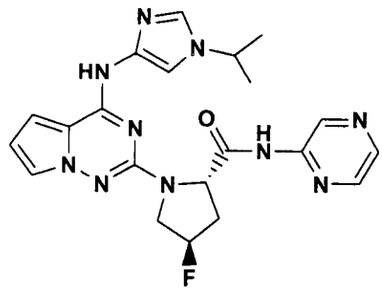


Usando 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **193A**, Ejemplos **264**, **265**, y **266**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 517 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.71 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 17.67 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.90-6.72 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 2.85-2.70 (m,

1H), 2.51-2.33 (m, 1H), 1.41-1.14 (m, 4H).

EJEMPLO 283

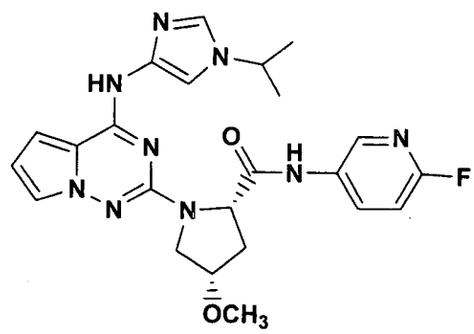
(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto de Ejemplo **228B** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en Ejemplos **264**, **265**, y **266**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 451 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.81 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.15 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.34 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, J = 12.8, 23.5 Hz), 3.98 (ddd, 1H, J = 3.4, 12.8, 36.3 Hz), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 1.52 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.49 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 284

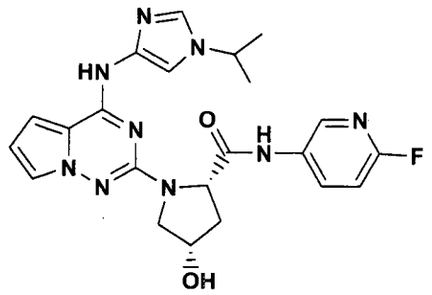
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto de Ejemplo **228B** y siguiendo procedimientos similar al que se describe en Ejemplos **252**, **253**, **y 254**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 480 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.93 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.78 min; 500 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 3.4, 8.9 Hz), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, J = 1.8, 11.9 Hz), 3.64 (dd, 1H, J = 4.0, 11.9), 3.36 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.50 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.46 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 285

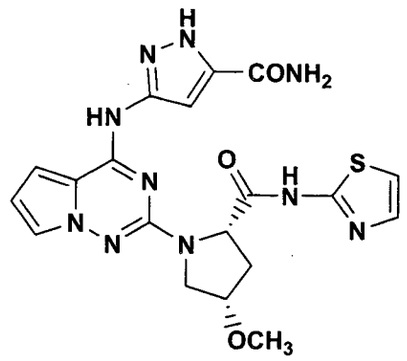
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(1-isopropil-1H-imidazol-4-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **228B** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en Ejemplos **257, 258, y 260**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 466 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.68 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 13.34 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.85 (brs, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.34(d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.43 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.40 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 286

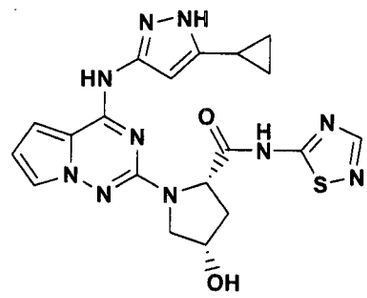
3-(2-((2S,4S)-4-metoxi-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **166C** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en Ejemplos **252, 253, y 256**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 469 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.16 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 20 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 10.47 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H). 7.09 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H).

EJEMPLO 287

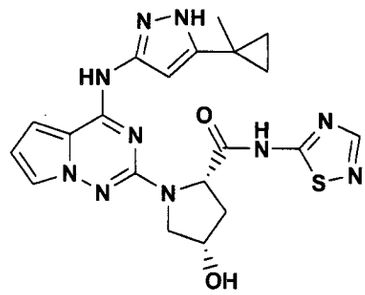
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(1,2,4-thiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **208B** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **259**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 453 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.02 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 12.97 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 4.92 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.35 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).

EJEMPLO 288

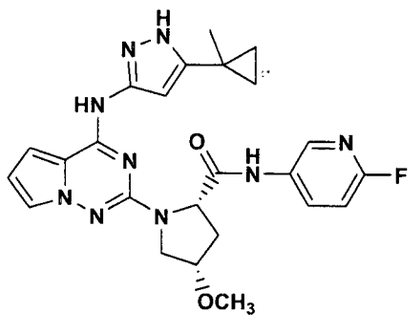
(2S,4S)-4-hidroxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto de Ejemplo **258** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **259**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 467 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.38 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 14.13 min; AR/EM, obs 467.1708; calcd 467.1726; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.26 (brs, 1H), 4.94 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.60-4.53 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.38 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).

EJEMPLO 289

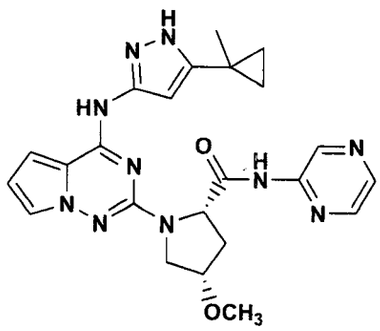
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **194A** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en los Ejemplos **252, 253, y 254**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 492 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.49 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.77 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.9, 8.7 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.73 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H).

EJEMPLO 290

(2S,4S)-4-metoxi-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

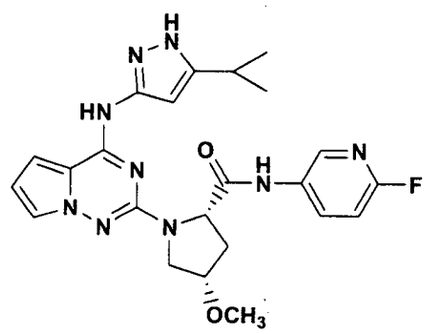


Usando el compuesto del Ejemplo **194A** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en los Ejemplos **252, 253, y 255**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 475 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.39 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.83 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.76 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.71(dd, 1H, J = 3.8, 11.7 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H).

- 096612

EJEMPLO 291

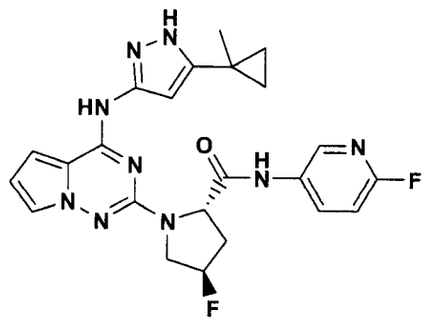
(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(5-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida



Usando 5-isopropil-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **193A**, Ejemplos **252**, **253**, y **254**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 480 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.46 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.13 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 292

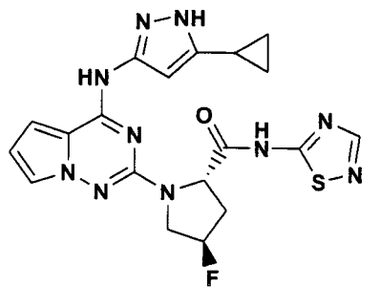
(2S,4R)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Siguiendo los procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **266**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 480 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.54 min.; HPLC (Método F) tiempo de retención = 17.64 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.8 Hz), 6.86 (brs, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).

EJEMPLO 293

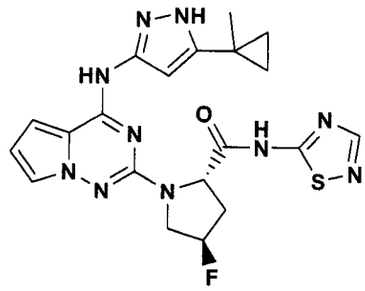
(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(1,2,4-thiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **203A** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **256**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 455 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.46 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.24 min; 500 MHz ^{1}H RMN (d6-DMSO) δ 13.15 (brs, 1H), 12.07 (brs, 1H), 10.26 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.47 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.96-4.81 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 0.99-0.83 (m, 2H), 0.80-0.66 (m, 2H).

EJEMPLO 294

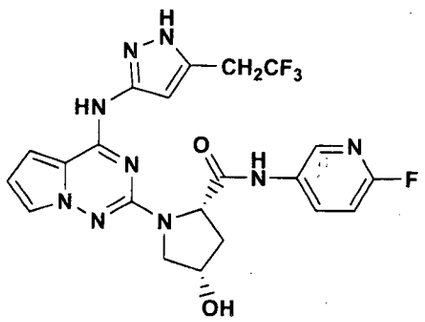
(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el compuesto del Ejemplo **265** y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **256**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 469 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.44 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 17.69 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.25 (brs, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 53.4 Hz), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, J = 12.8, 23.5 Hz), 4.02-3.86 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H).

EJEMPLO 295

(2S,4S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

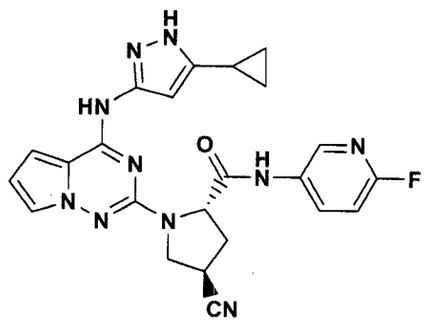


Usando 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-amina (puede usarse un procedimiento similar al que se describe en J. Med. Chem., *2001*, 44(26), 4628-4660) y siguiendo procedimientos similares al que se describe en el Ejemplo **193A**, Ejemplos **257**, **258**, y **260**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 506 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.34 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 14.65 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.53 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).

- 201617

EJEMPLO 296

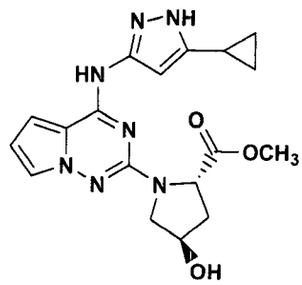
(2S,4R)-4-ciano-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el clorohidrato del ácido (2S,4R)-4-cianopirrolidin-2-carboxílico (puede del ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopirrolidin-2-carboxílico, adquirido de Anaspec y desprotegido usando 4 N HCl en dioxano) y el compuesto del Ejemplo **1C**, y siguiendo procedimientos similares a lo descrito en el Ejemplo **179** (pero a 130 °C en lugar de 155 °C) y Ejemplo **202**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 473 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.31 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.47 min; IR (KBr) 2251 cm^{-1}; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H).

EJEMPLO 297

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

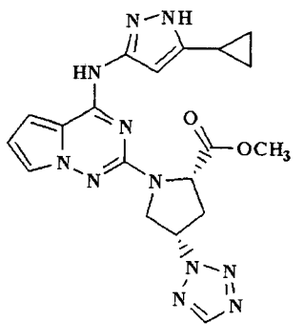


El metanol seco (800 ml) se agita y se enfría hasta °0 C y lentamente se trata con cloruro de acetil (15.4 ml, 217 mmol) durante 15 min. Esta solución se agita hasta 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2-3 h. El material del **216A** (8.00 g, 21.7 mmol) se agrega luego y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se evapora *in vacuo* y se divide con acetato de etilo (1500 ml) y la solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se seca (Na_2SO_4). El solvente se evapora *in vacuo y* el residuo se trata con cloruro de metileno (300 ml) y metanol (50 ml). El sólido resultante se colecta por filtración y se seca *in vacuo* para dar 2.40 g (26 %) del compuesto del título. El filtrado se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un instrumento Biotage (ver arriba para los detalles generales) con un cartucho Flash 65+M usando un gradiente desde 100% de diclorometano hasta 10% de metanol en diclorometano. Las

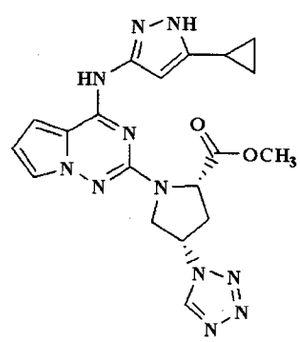
fracciones deseadas que contienen el producto se evaporaron *in vacuo* para dar 4.77 g (51%) adicional del compuesto del titulo como un sólido el cual se usa directamente como se describe abajo: EM: 384 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.91 min; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 12.32 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.35 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.51-6.40 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.08-0.71 (m, 4H).

EJEMPLO 298

1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (isómero mayor) y 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(1H-tetrazol-1-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (isómero menor)



isómero mayor



isómero menor

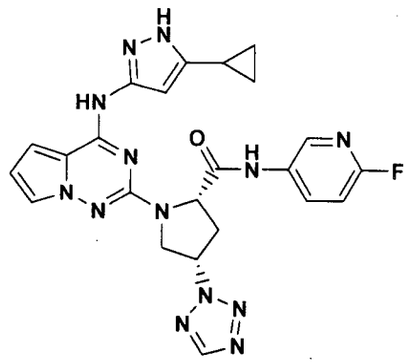
Una suspensión de el compuesto del Ejemplo **297**

(212.0 mg, 0.553 mmol), trifenilfosfina (662.0 mg, 2.524 mmol), y 1*H*-tetrazol (196.7 mg, 2.81 mmol) en THF seco (4.5 ml) se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente y lentamente se trata durante 2-3 min con diisopropil azodicarboxilato (475 µlit, 2.41 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se apaga con agua (70 µlit) y se diluye con metanol (12 ml). La mezcla de reacción se purifica luego por HPLC preparativa (usando 22 % del solvente B hasta 85% del solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto mayor (tiempo de retención = 9.02 min) se procesan al compuesto del título (isómero mayor), obtenido como su base libre, usando un cartucho de extracción de 2 gramos (20 cc) de Phenomenex Strata-XL-C, siguiendo el método general descrito arriba, para dar 82.6 mg (34 %) del compuesto del título puro (isómero mayor) del Ejemplo **298** como un sólido. El isómero menor (tiempo de retención = 8.15 min) puede ser obtenido similarmente. Datos para el isómero mayor: EM: 436 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.13 min.; (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.20 min.; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H, J = 3.5, 9.3 Hz), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).

-021621

EJEMPLO 299

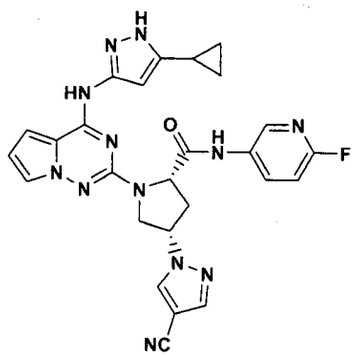
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo **254**, el isómero mayor del Ejemplo **298** (46.4 mg, 0.107 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **299** (46.4 mg, 84%), obtenido como un sólido; EM: 516 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.05 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.01 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 6.28 (brs, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H, J = 2.7, 10.1 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).

EJEMPLO 300

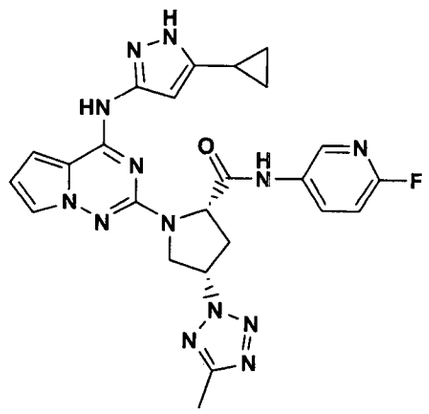
(2S,4S)-4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando un procedimiento relacionado al del Ejemplo **298**, el compuesto de Ejemplo **217** (60.0 mg, 0.129 mmol) y 4-cianopirazol (48.2 mg, 0.518 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **300** (11.5 mg, 16.5%), obtenido como un sólido; EM: 539 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.22 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.74 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 3.0, 8.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.52 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).

EJEMPLO 301

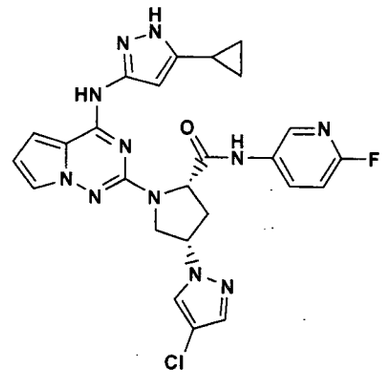
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (110.0 mg, 0.287 mmol) y 5-metil-1*H*-tetrazol (96.0 mg, 1.15 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **301** (8.5 mg, 5.6%), obtenido como un sólido; EM: 530 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.21 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.58 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.53 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 6.25 (brs, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.58 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 5.6, 12.0 Hz), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 1H).

Ejemplo 302

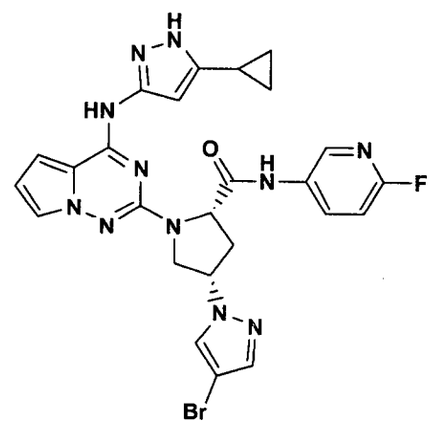
(2S,4S)-4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (75.0 mg, 0.196 mmol) y 4-cloropirazol (68.6 mg, 0.666 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **302** (29.0 mg, 27 %), obtenido como un sólido; EM: 548, 550 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.421 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 18.07 min; 500 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.29 (brs, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.29 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.22-4.16 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H).

EJEMPLO 303

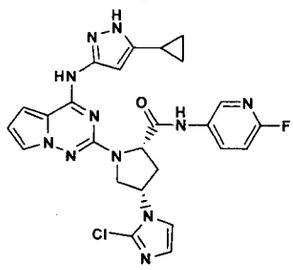
(2S,4S)-4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (61.9 mg, 0.162 mmol) y 4-bromopirazol (81.6 mg, 0.555 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **303** (29.7 mg, 31%), obtenido como un sólido; EM: 592, 594 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.42 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 18.16 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.232-4.17 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.63-0.57 (m, 1H).

EJEMPLO 304

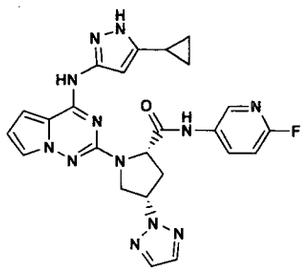
(2S,4S)-4-(2-cloro-1H-imidazol-1-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (61.9 mg, 0.162 mmol) y 2-cloroimidazol (57.0 mg, 0.5515 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **304** (14.0 mg, 16 %), obtenido como un sólido; EM: 548, 550 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.18 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.16 min.

EJEMPLO 305

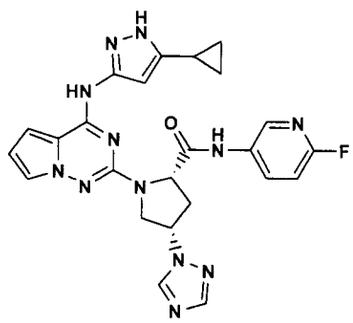
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando un procedimiento relacionado al del Ejemplo **298**, el compuesto de Ejemplo **297** (59.4 mg, 0.155 mmol) y 1*H*-1,2,3-triazol (50.4 mg, 0.73 mmol) se convierte a una mezcla de regioisómeros de éster de triazol metilo mayor [4-(2H-1,2,3-triazol-2-il); 36.3 mg; 54%] y menor [(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il); 17.3 mg; 26%], que se separan por HPLC preparativa (usando 25% solvente B hasta 95% solvente B durante 11 min). Las fracciones deseadas que contienen los productos (tiempo de retención = 7.59 min, isómero menor; tiempo de retención = 8.90 min, isómero mayor) se procesan hasta sus correspondientes bases libres, usando cartuchos de extracción Waters Oasis® MCX, siguiendo el método general descrito arriba. El isómero mayor (32.0 mg, 0.074 mmol) se convierte entonces al compuesto del título del Ejemplo **305** usando un procedimiento relacionado al Ejemplo **254** (29.0 mg, 76 %), obtenido como un sólido; EM: 515 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.26 min.; HPLC (Método A) tiempo de retención = 10.22 min.

EJEMPLO 306

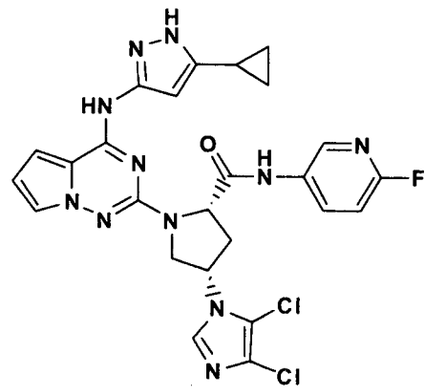
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (64.5 mg, 0.168 mmol) y 1,2,4-triazol (53.1 mg, 0.769 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **306** (29.7 mg, 44 %), obtenido como un sólido; EM: 515 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.12 min.; HPLC (Método) tiempo de retención = 8.85 min.

EJEMPLO 307

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida

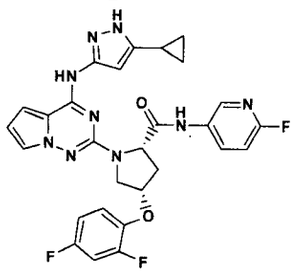


Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (102.0 mg, 0.266 mmol) y 4,5-dicloroimidazol (184.0 mg, 1.343 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **307** (21.9 mg, 14 %), obtenido como un sólido; EM: 582, 584 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.58 min.; HPLC (Método C pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 20 min) tiempo de retención = 17.20 min.

629

EJEMPLO 308

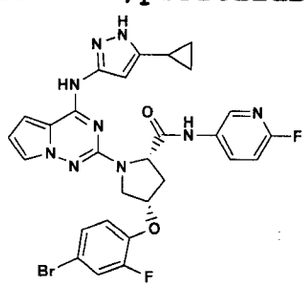
(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(2,4-difluorofenoxi)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando procedimientos relacionados a aquellos del Ejemplo **298** y Ejemplo **254**, el compuesto de Ejemplo **297** (204.0 mg, 0.532 mmol) y 2,4-difluorofenol (150 µlit, 1.57 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **307** (38.7 mg, 19 %), obtenido como un sólido; EM: 576 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.75 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 19.94 min.

EJEMPLO 309

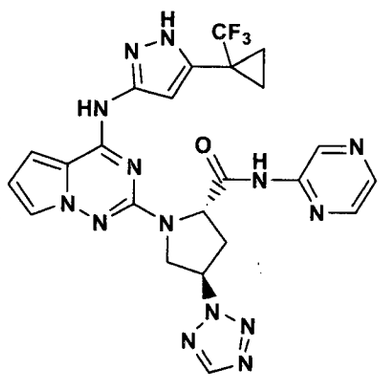
(2S,4S)-4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando el procedimiento relacionado al Ejemplo **298**, el compuesto de Ejemplo **217** (39.8 mg, 0.860 mmol) y 4-bromo-2-fluorofenol (35 µlit, 0.320 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **309** (24.0 mg, 44 %), obtenido como un sólido; EM: 636, 638 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.85 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 21.35 min.

EJEMPLO 310

(2S,4R)-N-(pirazin-2-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)-1-(4-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



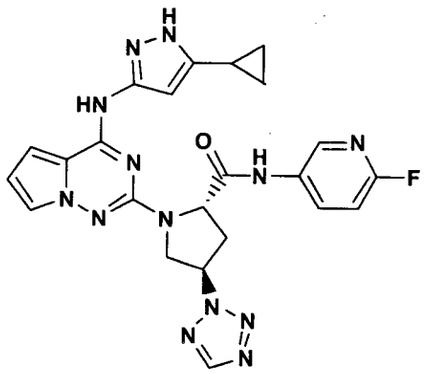
Usando el procedimiento relacionado al Ejemplo **298**, el compuesto de Ejemplo **280** (48.2 mg, 0.094 mmol) y 1*H*-tetrazol (46.8 mg, 0.667 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **310** (7.3 mg, 13.7 %), obtenido como un sólido; EM: 567 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.45

631

min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 25.18 min.

EJEMPLO 311

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-(2H-tetrazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

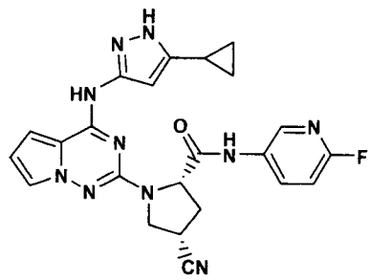


Usando el procedimiento relacionado al Ejemplo **298**, el compuesto de Ejemplo **208** (30.0 mg, 0.065 mmol) y 1*H*-tetrazol (38.0 mg, 0.542 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **311** (15.8 mg, 47.4 %), obtenido como un sólido; EM: 516 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.20 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 16.38 min.

- 030632

EJEMPLO 312

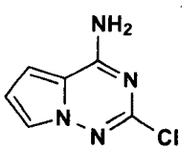
(2S,4S)-4-ciano-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida



Usando ácido (2S,4S)-4-cianopirrolidin-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (hecho por hidrólisis estándar de su éster de metilo correspondiente, ver J. Med. Chem., 1988, 31, 875-885) y el compuesto de Ejemplo 1C, y siguiendo los procedimientos relacionados a aquellos descritos en los Ejemplos **252** y **271**, el compuesto del título se obtiene como un sólido; EM: 473 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.00 min.; HPLC (Método A pero con un gradiente de 30 min en vez de uno de 15 min) tiempo de retención = 15.47 min.

EJEMPLO 313

2-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina

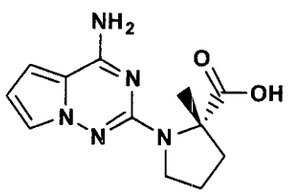


A una suspensión del compuesto de Ejemplo **1B**, (2.83

g, 15.1 mmol) en alcohol de isopropilo (50 ml) se agrega 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan (13.0 ml, 61.6 mmol) seguido por N, N-diisopropiletilamina (2.8 ml, 16.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h, durante cuyo tiempo se precipita un sólido. La mezcla se enfría hasta -20 C durante 45 min, se filtra y se lava con alcohol isopropílico frío (30 ml). Después de secar *in vacuo* durante la noche, 2.43 g (95%) del compuesto del título puro se obtiene como un sólido; EM: 169, 171 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.65 min.; 500 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.58-7.54 (m, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.98-5.71 (brs, 2H).

EJEMPLO 314

ácido (S)-1-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico

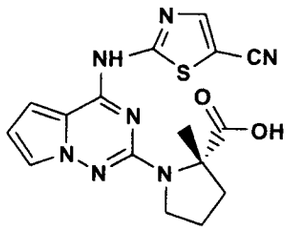


A una botella a presión de 100 ml secado a la flama bajo nitrógeno se agrega ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (4.98 g, 38.6 mmol), *terc*-butóxido de potasio (4.28 g, 38.1 mmol), y 11 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anhidro (NMP). La N,N-diisopropiletilamina (1.60 ml, 9.2 mmol) se agrega luego y la suspensión resultante se moja con nitrógeno, agitado magnéticamente, y sonicado hasta que casi

todos los sólidos se disuelven. El compuesto del Ejemplo **313** (900.0 mg, 5.32 mmol) se agrega luego, la solución resultante se moja con nitrógeno, y calentó hasta 155°C durante 63 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con HCl acuoso 1 N (42.0 ml), se concentra parcialmente *in vacuo*, y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 12 % solvente B hasta 80 % solvente B sobre 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran para dar 1.05 g (52 %) del compuesto del título como un sólido (sal TFA): EM: 262 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.74 min; 500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.52-7.49 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.21 (m, 3H), 1.73 (s, 3H).

EJEMPLO 315

ácido (S)-1-(4-(5-cianotiazol-2-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico



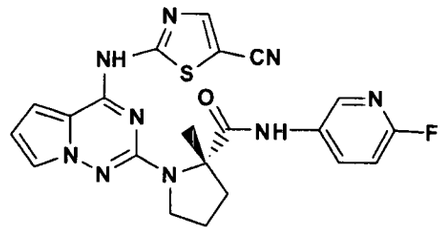
El compuesto del Ejemplo **314** (201.7 mg, 0.538 mmol) se disuelve en THF anhidro (4.0 ml) y se trata bajo nitrógeno con agitación con hidruro de sodio (109.0 mg, 4.54 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10

080635

min y 2-cloro-5-cianotiazol (127.0 mg, 0.878 mmol) se agrega. Después de 17.5 h a temperatura ambiente, hidruro de sodio adicional (282 mg, 11.8 mmol) y 2-cloro-5-cianotiazol (165.0 mg, 1.14 mmol) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con una solución fría de ácido trifluoroacético (800 µlit) en metanol (8 ml), y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 15% solvente B hasta 100 % solvente B durante 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran para dar 107 mg (41%) del compuesto del título como un sólido (sal TFA) que se usa directamente como se describe abajo: EM: 370 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 1.86 min.

EJEMPLO 316

(S)-1-(4-(5-cianotiazol-2-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida

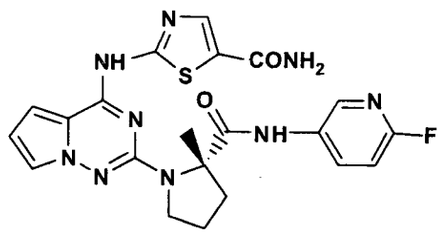


El compuesto del Ejemplo **315** (46.6 mg, 0.096 mmol) se convierte al compuesto del título del Ejemplo **316** (20 mg, 36%, sal TFA), usando un procedimiento similar al que se

describe en el Ejemplo **271**, excepto que el DMSO se usa como el solvente en lugar de NMP y las fracciones de HPLC preparativa se concentran *in vacuo*: EM: 464 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.84 min.

EJEMPLO 317

(S)-2-(2-(2-(6-fluoropiridin-3-ilcarbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida

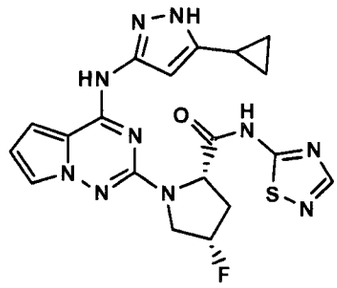


Una solución agitada magnéticamente del compuesto de Ejemplo **316** (20 mg, 0.035 mmol en DMSO (3 ml) se trata secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 10 N (200 µlit), peróxido de hidrógeno al 30% (200 µlit), agua (400 µlit), y peróxido de hidrógeno al 30% adicional (200 µlit). La mezcla se calienta a 60°C durante 15 min, se enfría, se trata con una solución de ácido acético glacial (160 mg) en metanol (5 ml), y luego se purifica por HPLC preparativa (usando 16 % solvente B hasta 100 % solvente B durante 10 min). Las fracciones deseadas que contienen el producto se concentran para dar 7.7 mg (37 %) del compuesto del título como un sólido (sal TFA): EM: 482 $(M+H)^+$, CL/EM tiempo de retención = 2.43 min; HPLC (Método F) tiempo de retención = 14.25 min.

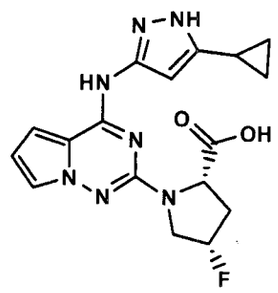
- 006637

EJEMPLO 318

(2*S*,4*S*)-1-(4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



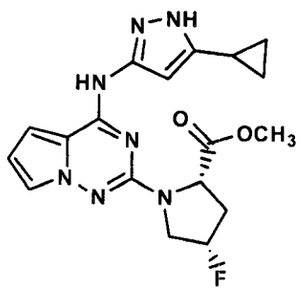
318A. Ácido (2*S*,4*S*)-1-(4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico



El clorohidrato del ácido (2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (3.39 g, 20.0 mmol) se suspendió en NMP (25 ml) a lo cual se agregó NaOH 5 M (4.00 ml, 20.0 mmol), seguido por DIPEA (1.92 ml, 11.0 mmol) y 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (1.37 g, 5.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 135°C durante 3 d, y luego se enfría hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con

agua (500 ml) y se lavó con EtOAc (2 × 250 ml). Las capas orgánicas se descartaron, y la capa acuosa se ajustó a un pH 2-3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 × 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), secaron ($MgSO_4$), filtraron, y concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se agitó vigorosamente con agua (500 ml), y un precipitado se removió por filtración al vacío. Los sólidos se agitaron vigorosamente de nuevo con agua (150 ml) y se secan por medio de filtración al vacío para proporcionar el 318A ligeramente impuro (974 mg, 52%). El 318A tiene un tiempo de retención HPLC analítico = 1.73 min (Waters XBridge 4.6 × 50 mm, 5-95% acetonitrilo acuoso sobre 5 min que contiene acetato de amonio 10 mM) y un CL/EM $M^+ + 1 = 372$.

318B. 1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de (2*S*,4*S*)-metilo



El ácido (2*S*,4*S*)-1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico ligeramente impuro (900 mg,

aprox. 2.19 mmol) se disolvió en MeOH (22 ml) y se enfría hasta 0°C. El cloruro de acetilo (1.56 ml, 21.9 mmol) se agregó, y la reacción se agitó a 0°C durante varios minutos antes de entibiar hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml) y lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml), agua (300 ml) y salmuera (150 ml). Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$), filtraron, y concentraron *in vacuo*. El compuesto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (0-50% 90:10:1 [CH_2Cl_2/MeOH/conc NH_4OH]/CH_2Cl_2) para dar el **318B** (564 mg, 66%). El **318B** tiene un tiempo de retención HPLC analítico = 1.93 min (Waters XBridge 4.6 × 50 mm, 5-95% acetonitrilo acuoso sobre 5 min que contiene acetato de amonio 10 mM) y un CL/EM $M^+ + 1 = 386$.

318C. (2*S*,4*S*)-1-(4-(5-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida

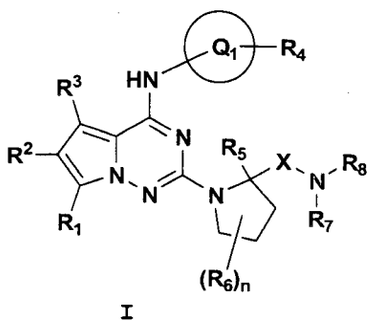
La 1,2,4-tiadiazol-5-amina (656 mg, 6.49 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (30 ml) y se enfría en un baño de hielo. El bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo, 2.16 ml, 6.49 mmol) se agregó lentamente, y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente, y el (2*S*,4*S*)-metil 1-(4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-4-

fluoropirrolidin-2-carboxilato (250 mg, 0.649 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 h luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El agua (200 ml) se agregó, y la reacción se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), secaron ($MgSO_4$), filtraron, y concentraron *in vacuo*. La recristalización a partir de MeOH dio el compuesto del título (90 mg, 30%), que tiene un tiempo de retención HPLC analítico = 3.02 min (Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm, 10-90% MeOH acuoso durante 5 min que contiene 0.1% TFA) y un CL/EM $M^+ + 1 = 455$.

...0541

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



I

(I)

caracterizado porque:

Q^1 es arilo, arilo substituido, heteroarilo o heteroarilo substituido;

X es C=O, C=S, $C=NR^9$ ó CH_2;

R^1, R^2, y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido substituido, alquilsulfona, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, diamino substituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, carbamoilo substituido, alquenilo, alquenilo

substituido, alquinilo, alquinilo substituido, o alquilcarbonilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino,

arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquilideno, alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido,

alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando hay dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno ($C=CHR^9$); y

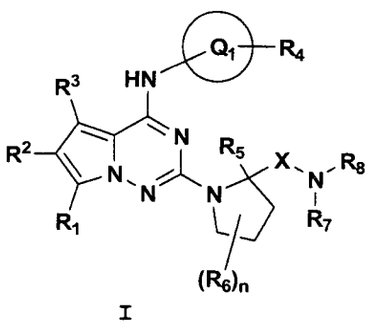
R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido,

heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, o heteroalquinilo substituido o R^7 y R^8 pueden juntos formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula I



I

(I)

caracterizado porque:

Q^1 es heteroarilo o heteroarilo substituido;

X es C=O, C=S, $C=NR^9$ o CH_2;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo

substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquilideno alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo,

cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de

1-4 miembros opcionalmente substituido; o

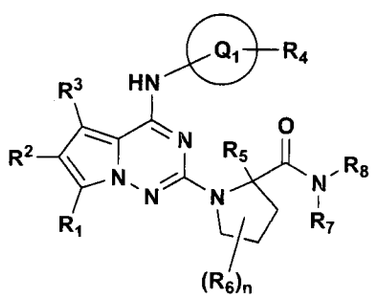
cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno ($C=CHR^9$); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, o heteroalquinilo substituido o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2



I

650

caracterizado porque:

Q^1 es pirazol o imidazol;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido substituido, alquilsulfona, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, diamino substituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, carbamoilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, o alquilcarbonilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, amida, amida substituida, cicloalquilo o cicloalquilo substituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquilideno alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo

060652

substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico

080653

saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

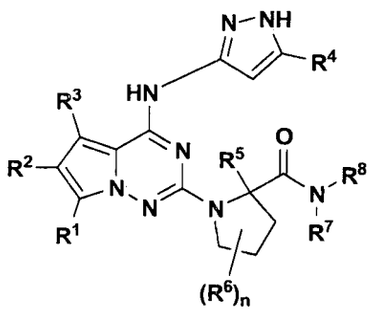
cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno ($C=CHR^9$); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, o heteroalquinilo substituido o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos

farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto de la fórmula II



(II)

caracterizado porque:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido o ciano;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, amida, amida substituida, cicloalquilo o cicloalquilo substituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ciano, cicloalquilo,

006655

cicloalquilo substituido o carbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

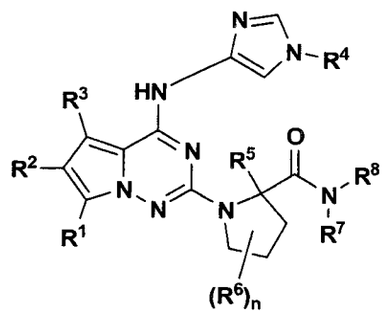
cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo (C=O); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros

bicíclico opcionalmente substituido;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto de la fórmula III



(III)

caracterizado porque:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido o ciano;

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido o halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, amida, amida substituida, cicloalquilo o cicloalquilo substituido;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, o alquilo inferior substituido;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo substituido o carbonilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R^6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R^6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando estos son dos R^6 en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo (C=O); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, heteroalquilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, o R^7 y R^8 tomados juntos pueden formar un anillo carbocíclico o

030658

heterocíclico saturado o no saturado de 4-8 miembros opcionalmente substituido, o un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 7-12 miembros bicíclico opcionalmente substituido;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-

ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-3-(2-(2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

080661

(2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-

ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida, y

(2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables

7. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 2, y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 3, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 4, y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de otros agentes anticancerígenos o citotóxicos.

12. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva

de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa en una especie de mamífero en necesidad del mismo.

13. Uso de conformidad con la reivindicación 12, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona del grupo que consiste de cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

14. Uso de conformidad con la reivindicación 13, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer.

15. Uso de conformidad con la reivindicación 14, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de la próstata, carcinoma adreno ductal pancreático, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroide, neoblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML).

16. Uso de conformidad con la reivindicación 15, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva adicional de uno o más de otros agentes anticancerígenos o citotóxicos en combinación con uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, es para ser administrado a un mamífero en necesidad del mismo.

17. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero en necesidad del

00664

mismo.

18. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para modular la actividad de proteína cinasa en un mamífero en necesidad del mismo.

19. Uso de conformidad con la reivindicación 18 en donde la proteína cinasa comprende una o más proteínas serina/treonina cinasa o una o más proteína de tirosina cinasa.

20. Uso de conformidad con la reivindicación 19, en donde la proteína cinasa comprende una o más proteínas tirosina cinasa.

21. Uso de conformidad con la reivindicación 20, en donde la proteína tirosina cinasa se selecciona del grupo que consiste de uno o más de CDK2/ciclina E; Flt-3; Fak; GSK-313; IGFiR; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRI3; PKCL; Src, TrkA; TrkB; VEGFR1;VEGFR-2 y VEGFR-3.

22. Uso de conformidad con la reivindicación 21, en donde la proteína tirosina cinasa es IGF-1R.

23. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para tratar un trastorno relacionado a proteína cinasa (PK) en un mamífero en necesidad del mismo.

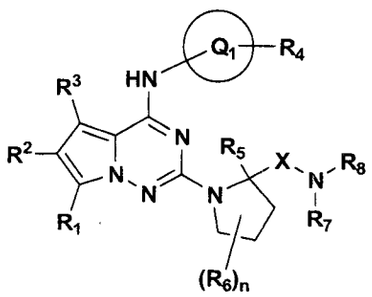
24. Uso de conformidad con la reivindicación 23, en donde el trastorno relacionado a PK es un trastorno relacionado a IGF-1R seleccionado del grupo que consiste de cáncer, diabetes, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno hiperproliferativo, envejecimiento, acromegalia y enfermedad de Crohn.

25. Uso de conformidad con la reivindicación 24, en donde el trastorno relacionado a IGF-1R es cáncer.

26. Uso de conformidad con la reivindicación 25, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de la próstata, carcinoma adreno ductal pancreática, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple y leucemia mielógena aguda (AML).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de la fórmula I



I

(I)

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de tirosina cinasa, por ello haciéndolos útiles como agentes anticancerígenos y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

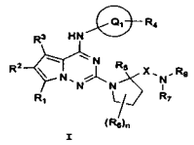
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) ***No.*** 32) ***Fecha*** (33) ***País*** 60/819,171 07.07.2006 US	(51) Int Cl: C07D 487/04;A61K 31/53 ;A61P 25/00 ; A61P 35/00 (71)Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (72) Inventor(es) MASTALERZ, Harold; WITTMAN, Mark D; (74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/01/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03.07.2007 No. de solicitud : PCT/US2007/072697	(87) Publicación internacional Fecha: 10.01.2008 N° publicación: WO/2008/005956

(54) Titulo: INHIBIDORES DE PIRROLOTRIAZINA CINASA

Reivindicación(es):

1. Compuesto de la fórmula I



I

(I)

caracterizado porque: Q1 es arilo, arilo substituido, heteroarilo o heteroarilo substituido; X es C=O, C=S, C=NR9 ó CH2;

R1, R2, y R3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, hidroxi, alcoxi, alcoxi substituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, ureido, ciano, sulfonamido, sulfanamido substituido, alquilsulfona, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, diamino substituido, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, carbamoilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, o alquilcarbonilo;

R4 es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, amino substituido, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

R5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o alquilo substituido;

R6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquilideno, alquilideno substituido, hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanoilo, alcanoilo substituido, alcanoiloxi, amino, aminoalquilo, aminoalquilo substituido, alquilamino, alquilamino substituido, hidroxialquilo, diamino substituido, amida, amida substituida, carbamato, carbamato substituido, ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida substituida, alquilsulfona, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituido, cicloalquilo, cicloalquilo substituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, carbamoilo, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, arilo substituido, heteroarilo, heteroarilo substituido, heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido, alquilcarbonilo, heteroalquilo substituido, heteroalquenilo, heteroalquenilo substituido, heteroalquinilo, heteroalquinilo substituido, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilaminocarbonilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

cuando n = 2 y R6 son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2 y R6 son substituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido; o

cuando n = 2, y R6 son substituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente substituido; o

cuando hay dos R6 en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno (C=CHR9); y

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 487/04;A61K 31/53 ;A61P 25/00 ; A61P 35/00

(71)Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es) MASTALERZ, Harold; WITTMAN, Mark D;

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/819,171	07.07.2006	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 07.01.2008

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 03.07.2007
No. de solicitud : PCT/US2007/072697

(87) Publicación internacional
Fecha: 10.01.2008
N° publicación: WO/2008/005956

(54) Titulo: INHIBIDORES DE PIRROLOTRIAZINA CINASA

669

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 487/04;A61K 31/53 ;A61P 25/00 ; A61P 35/00

(71)Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es) MASTALERZ, Harold; WITTMAN, Mark D; ZIMMERMANN, Kurt; SAULNIER, Mark G; VELAPARTHI, Upender; VYAS, Dolatrai M.; ZHANG, Guifen ;JOHNSON, Walter Lewis; FRENNESSON, David B.; SANG, Xiaopeng ;LIU, Peiying ;LANGLEY, David R.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

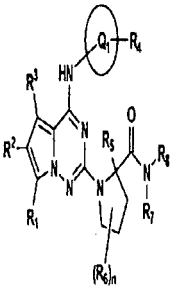
(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
60/819,171	07.07.2006	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/01/2009

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 03.07.2007
No. de solicitud : PCT/US2007/072697

(87) Publicación internacional:
Fecha: 10.01.2008
No. Publicación : WO/2008/005956



(I)

(54) Titulo: INHIBIDORES DE PIRROLOTRIAZINA CINASA

(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de tirosina cinasa, por ello haciéndolos útiles como agentes anticancerígenos y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20081023

765

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000765- -00000-0000
Fecha 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE/YII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 100,646
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	23,000.00
		TOTAL : $	23,000.00

SON: VEINTITRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2008/020

671

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-000765- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 PASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,681
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10156473	04/11/2008	53,447,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	11,000.00
		TOTAL : $	11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2008/023

672

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000765- -00000-0000
Fecha: 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,316
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL : $	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

623

2008/022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-000765- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 95,752
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803145	10/12/2008	39,689,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	150,000.00
		TOTAL : $	150,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

674

2008/021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-000765- -00000-0000

Fecha 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 92,189
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102237936	25/11/2008	35,764,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

625

2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 100,647
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	23,000.00
			TOTAL : $	23,000.00

SON: VEINTITRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000765- -00000-0000
Fecha: 2009-01-06 16:29:30 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act: 411 PRESENTACION Folios: 675

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	( )
-Descripción de la invención.	(X)	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (X) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: Enero 6/2009

676

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	9 765
	Solicitud internacional	PCT/US2007/072697
	Fecha inicio fase nacional	07/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2247

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 FEB. 2009
adpa11

677