Industria y Com
SUPERINTENDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-086261- -00000-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 361

Delegatura de Propie
División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-244188- -00010-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:56 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 361

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

DIVISION EXP. 13 – 244.188

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K**

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTE **ALMIRALL. S.A.**

DOMICILIO **BARCELONA. ESPAÑA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-086261- -00000-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 361

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-244188- -00010-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:56 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 361

DIRECCIÓN DE NU
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusion

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad
[ ] Registro de Diseño Industrial
[ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALMIRALL, S.A.

mbre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESPAÑA	Ronda del General Mitre 151 E-08022	BARCELONA
Dirección electrónica	**No. Fax** / **Número telefónico**	

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO	19.270.955	43.308 C.S.J.
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		BOGOTA D.C.,
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
mde@mdelaw.com	2444938	2444096

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente **13–244.188** A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No_____ **Fecha** DD / MM / AA

6. Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- [X] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [X] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**	Firma
C.C **19.270.955**	Tarjeta Profesional **43.308 C.S.J.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

3

DIVISION EXP. 13 – 244.188

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/057671	Fecha	26/04/2012
Publicación Internacional No.	WO2012/146666 A1	Fecha	01/11/2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1	ALMIRALL, S.A.			[1]

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	Ronda del General Mitre 151 E-08022	No. TELÉFONO	
CIUDAD	BARCELONA	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	ESPAÑA
PAÍS DE RESIDENCIA	ESPAÑA		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	BERNAL ANCHUELA,	Francisco Javier	ES
2	CARRASCAL RIERA,	Marta	ES
3	CATURLA JAVALOYES,	Juan Francisco	ES
4	GRACIA FERRER,	Jordi	ES

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	ESPAÑA		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat
2.	ESPAÑA		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat
3.	ESPAÑA		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat
4.	ESPAÑA		BARCELONA	C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS	JAIME EDUARDO	C.C . 19.270.955 T.P . 43.308 C.S.J.

DIRECCIÓN	Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO	2444096
CIUDAD	BOGOTA D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	mde@mdelaw.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	OFICINA EUROPEA DE PATENTES	EP	11382124.3	29/04/2011
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/502,550	29/06/2011

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

4

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☐ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2				
3				
4				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2				
3				
4				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
5.	**MATASSA,**	**Victor Giulio**	**GB**
6.	**TERRICABRAS BELART,**	**Emma**	**ES**
7.	**TALTAVULL MOLL,**	**Joan**	**ES**
8.	**ERRA SOLA,**	**Montserrat**	**ES**

7 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat	**BARCELONA**		**ES**
C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat	**BARCELONA**		**ES**
C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobregat	**BARCELONA**		**ES**
C/ Laureà Miró, 408-410 Sant Feliu de Llobrega	**BARCELONA**		**ES**

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	☐
Universidades públicas o privadas	☐
Entidades sin ánimo de lucro	☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
APODERADO

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 348
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 12
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Adjunto exp. 13244188
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Atentamente se dirige a Usted PIO ORVIZ ciudadano ESPAÑOL mayor y vecino de BARCELONA (ESPAÑA) para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma ALMIRALL, S.A. domiciliada en Barcelona – España, y constituida inicialmente Barcelona – España, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, renunciar, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

21 NOV. 2012

Pío Orviz Xavier Llauradó
Proxies

DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K

Cuando las células son activadas por estímulos extracelulares, se inician cascadas de señalización intracelular mediadas por segundos mensajeros que acaban produciendo una respuesta de la célula a los estímulos. Las fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks) están entre las enzimas que intervienen en los eventos tempranos de señalización frente a una gran cantidad de diferentes tipos de estímulos. Las PI3Ks fosforilan el grupo 3-hidroxi del anillo de inositol de fosfatidilinositol (PtdIns), PtdIns-4-fosfato (PtdIns4P) y PtdIns-4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P2). Los 3-fosfoinositidos resultantes intervienen en la localización correcta y activación posterior de una serie de proteínas efectoras curso abajo que se unen a los lípidos a través de secuencias específicas de unión a lípidos tales como el dominio de homología a pleckstrina (PH) *(Vanhaesebroeck B, 2010, Nat Rev Mol Cell Biol 5:11381-6).*

La familia PI3K se divide en 3 clases diferentes (PI3K clase I, clase II, y clase III), dependiendo de la preferencia por el sustrato y de características estructurales.

La mejor caracterizada es la PI3K clase I con el sustrato preferente PtdIns-(4,5)P2. Engloba 4 isoformas diferentes que, originalmente, se subdividieron además en la clase IA (p110a, p110b, p110d), que se une a un tipo de subunidad reguladora p85, y la clase IB (p110g), que está regulada por las subunidades P101 y P87. Si bien las isoformas p110a (PI3Ka o PI3Kα) y p110b (PI3Kb o PI3Kβ) son expresadas ubicuamente, p110g (PI3Kg or PI3Kγ) y especialmente p110d (PI3Kd o PI3Kδ) poseen un modelo de expresión más restringido y parecen desempeñar un papel principal en leucocitos *(Kok K, Trends Biochem Science 34:115-127, 2009).*

Ambas, PI3Kd y PI3Kg intervienen en la activación de las células del sistema inmunitario mediante una amplia gama de estímulos diferentes. Se ha observado que la inhibición farmacológica o la deficiencia genética en p110d activo inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas en respuesta a diferentes estímulos tales como anti-CD3, anti-CD3/CD28, superantígeno o antígeno *in vitro* (Ji H, Blood 2007; Okkenhaug K, Science 2002; Garcon F, 2009; Soond DR, Blood 2010; Herman SEM, Blood June 3, 2010; William O, Chemistry & Biology 17, 2010) y suprimen la producción de citoquinas inducida por concanavalina A e inducida por anti-CD3 así como la retención de tejido dependiente de antígeno en vivo (Soond DR, Blood 2010; Jarmin SJ, JCI 2008). Además, la función de las células B es críticamente

dependiente de la actividad funcional de PI3Kd como lo demuestra la supresión de la proliferación de células B y la liberación de citoquinas *in vitro* en respuesta a anti-IgM (Bilancio A, Blood 107, 2006), agonistas de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) tales como LPS y oligodesoxinucleótidos (Dil N, Mol Immunol 46, 2009) o el deterioro de la capacidad de estimular las células T antígeno-específicas (Al-Alwan M, JI 2007) en ausencia de inhibición funcional de p110d o farmacológica. *In vivo*, ratones deficientes en PI3Kg exhiben una supresión parcial de la producción de anticuerpos tras ser inmunizados (Garcon F, 2009; Durand CA, JI 2009). Estudios adicionales han demostrado un papel importante de PI3Kd en la inhibición de la apoptosis de células T y en la diferenciación de células TH17 (Haylock-Jacobs S, J. Autoimmun 2010).

Además, la desgranulación de mastocitos se redujo en células de ratones con PI3Kd inactivada o por inhibición farmacológica de PI3Kd (Ali K, Nature 431:1007-1011, 2004; Ali K, Journal de Immunology 180:2538-2544, 2008) y la activación de basófilos a través del receptor FcE se suprime por inhibición farmacológica de PI3Kd (Lannutti BJ, Blood Oct. 2010).

En cuanto a la función de los neutrófilos, bajo la técnica de migración bajo agarosa se ha observado que la inhibición de PI3Kd inhibe la migración de los neutrófilos de ratón a fMLP al inhibirse la polarización de las células y el movimiento direccional (Sadhu C, JI 170, 2003) y los neutrófilos de ratón deficientes en PI3Kd o tratados con inhibidor muestran una ligera disminución (25%) de la quimiotaxia *in vitro* a LTB4, mientras que la acumulación en vivo en los pulmones en respuesta a LPS disminuyó en más de 80%, lo que indica un papel importante de PI3Kd en las células endoteliales para facilitar la migración transendotelial de los PMN (Puri KD, Blood 103, 2004). Además, TNF indujo infiltración de neutrófilos en un saco aéreo en ratones y la liberación de elastasa es parcialmente inhibida por un inhibidor selectivo de PI3Kd (Sadhu C, Biochem Biophys Res Comm 308, 2003). Además, el cebado mediado por TNF de la explosión oxidativa en neutrófilos humanos depende de la actividad de PI3Kd (Condliffe AM, Blood 106, 2005).

A diferencia del papel dominante de la PI3Kd en la activación linfocitaria, la PI3Kg parece afectar principalmente a la quimiotaxis de diferentes células del sistema inmune inducida por diversos mediadores y quimioquinas (Martin AL, JI 180, 2008; Thomas MS, J Leukoc Biol 84, 2008; Jarmin SJ, JCI 2008; Matthew T, Immunology 126, 2008), así como a la desgranulación y explosión oxidativa de las células del

sistema inmune innato inducidas por estímulos mediados por los GPCR tales como fMLP, IL-8 o C5a (Condliffe AM, Blood 106, 2005; Yum HK, JI 167, 2001; Pinho V, JI 179, 2007).

Los resultados mencionados anteriormente sugieren que la inhibición farmacológica de PI3Kd o de ambas PI3Kd/PI3Kg representa un enfoque prometedor para tratar una amplia gama de enfermedades tales como las enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica), enfermedades inflamatorias o autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjoegren, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, psoriasis, acrodermatitis, angiodermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, acné, urticaria crónica, enfermedades vesiculoampollosas incluyendo, sin limitarse a ellas, penfigoide ampolloso, esclerodermia, dermatomiositis, etc.), enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor (tal como el dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio generalizado, dolor neuropático inflamatorio, neuralgia trigeminal o dolor central) así como en el rechazo de transplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos (tales como cáncer de próstata; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama; cáncer de próstata; cáncer renal; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de ovario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello; cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas; melanoma; cánceres neuroendocrinos; cánceres del sistema nervioso central; tumores cerebrales; cáncer de huesos; sarcoma de tejidos blandos; leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma no-Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda; linfoma cutáneo de células T, afecciones de la piel malignas y premalignas incluyendo, pero sin limitarse a ellos, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ((CEC) o queratosis actínica (QA)).

Existen importantes pruebas experimentales que apoyan este punto de vista. En modelos de inflamación pulmonar alérgica en roedores, la inactivación genética o farmacológica de PI3Kd o de PI3Kd/g dual reduce el influjo celular, la producción de

moco, la producción de citoquinas y la hiperreactividad de las vías respiratorias (Nashed et al. 2007, *Eur J Immunol* 37:416; Lee et al. 2006, FASEB J 20:455 & Lee KS et al. 2006, J Allergy Clin Immunol 118:403; Doukas J, JPET 2009;328:758; Par SJ, ERJ 2010). Por otra parte, la infiltración de neutrófilos inducida por LPS es bloqueada por inhibición de PI3Kd (Puri KD, Blood 2004;103:3448) y la inflamación en respuesta a LPS o a la exposición al humo del tabaco es suprimida por un inhibidor dual de PI3Kd/g (Doukas J, JPET 2009;328:758). Por otra parte, PI3Kd parece estar implicada en la reducción de la capacidad de respuesta al tratamiento con corticosteroides asociada con el estrés oxidativo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esta noción se basa en las conclusiones de que la inflamación inducida por el humo del tabaco sigue siendo sensible al tratamiento con budesonida, mientras que los ratones de tipo salvaje o deficientes en PI3Kg desarrollan resistencia al tratamiento con corticosteroides (Marwick JA, JRCCM 179:542-548, 2009). Se obtuvieron resultados similares con un inhibidor de PI3Kd selectivo (To Y, AJRCCM 182:897-904, 2010). Además, la inducción *in vitro* de resistencia a los corticosteroides por estress oxidativo se previene por inhibición de PI3Kd (To Y, AJRCCM 2010). En pacientes con EPOC, los macrófagos pulmonares exhiben aumento de expresión de PI3Kd y fosforilación de su proteína efectora Akt curso abajo y la inhibición de PIK3 no selectiva o de PI3Kd selectiva recuperó la eficacia inhibidora alterada de la dexametasona en CMSP de pacientes con EPOC (To Y, AJRCCM 182:897-904, 2010; Marwick JA, JACI 125:1146-53, 2010).

Además, la inhibición de PI3Kd fue eficaz en un modelo de hipersensibilidad al contacto (Soond DR, Blood Jan. 2010). En un modelo de encefalomielitis autoinmunitaria experimental, la deficiencia de PI3Kd o la inhibición farmacológica de PI3Kd atenuó la activación y función de las células T y disminuyó el número de células T en el CNS, lo que sugiere un beneficio terapéutico de los inhibidores de PI3Kd en la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias mediadas por Th17 (Haylock-Jacobs S, J. Autoimmun 2010). En la misma línea, la deficiencia genética o la inhibición farmacológica de PI3Kd diminuyó la erosión articular en un modelo de artritis inflamatoria en ratones (Randis TM, Eur J Immunol 38, 2008).

En lo que concierne a las enfermedades metabólicas, la sobre-expresión de PI3Kd parece contribuir a una contracción vascular excesiva y la inhibición de PI3Kd normalizó las respuestas de contracción vascular en un modelo de diateres tipo I en ratonres, lo que sigiere un potencial terapéutico del bloqueo de PI3Kd para tratar la disfunción vascular en pacientes diabéticos (Pinho JF, Br. J. Pharmacol 161, 2010).

También hay importantes pruebas experimentales que avalan que la inactivación genética o farmacológica de la inhibición de PI3Kd o inhibición dual de PI3Kd/g es eficaz en el tratamiento de cánceres incluyendo, pero sin limitarse a ellos, leucemias, tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma no-Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico o enfermedades mielo-proliferativas. En este aspecto, el inhibidor selectivo de PI3Kd denominado CAL-101 demontró propiedades antiproliferativas sobre diferentes células tumorales *in vitro* y eficacia en enfermos de cáncer con actividad disregulada sobre PI3Kd, tales como leucemia linfocítica crónica (Hermann SE, Blood 116:2078-88, 2010; Lannutti BJ, Blood Oct. 2010).

Las alteraciones en las que previsiblemente una actuación selectiva sobre la ruta de la PI3K o la modulación de las PI3 quinasas, particularmente PI3Kd o PI3Kd/g, será terapéuticamente útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades, incluyen: enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica), enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjoegren, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, psoriasis, acrodermatitis, angiodermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, acné, urticaria crónica, esclerodermia, dermatomiositis y enfermedades vesiculoampollosas incluyendo, pero sin limitarse a ellas, penfigoide ampolloso), enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor (tal como el dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio generalizado, dolor neuropático inflamatorio, neuralgia trigeminal o dolor central) así como en el rechazo de transplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos (tales como cáncer de próstata; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama; cáncer de próstata; cáncer renal; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de ovario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello; cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas; melanoma; cánceres neuroendocrinos; cánceres del sistema nervioso central; tumores cerebrales; cáncer de huesos; sarcoma de tejidos blandos; leucemia linfocítica crónica, leucemia

linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma no-Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda; linfoma cutáneo de células T, afecciones de la piel malignas y premalignas incluyendo, pero sin limitarse a ellos, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ((CEC) o queratosis actínica (QA)).

Se cree que son muy numerosas las afecciones que se pueden beneficiar del tratamiento que implica la modulación de la ruta PIK3 o la modulación de las quinasas PI3, de lo que se desprende que nuevos compuestos que modulen las rutas PI3K y el uso de estos compuestos proporcionarán beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia gama de pacientes.

Se proporcionan aquí nuevos derivados de pirrrolotriazinona para uso en el tratamiento de afecciones en las que la actuación contra la ruta PI3K o la inhibición de PI3 quinasas puede ser terapéuticamente útil.

Los compuestos descritos en la presente invención son potentes inhibidores de PI3K, particularmente inhibidores de PI3Kd o inhibidores duales de PK3Kd/g. Esta propiedad hace que sean útiles en el tratamiento o la prevención de alteraciones patológicas o enfermedades tales como enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica), enfermedades inflamatorias o autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjoegren, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, psoriasis, acrodermatitis, angiodermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, acné, urticaria crónica, esclerodermia, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis y enfermedades vesiculoampollosas incluyendo, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso y epidermolisis vesículoampollosa), enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor (tal como el dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio generalizado, dolor neuropático inflamatorio, neuralgia trigeminal o dolor central) así como en el rechazo de transplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos (tales como cáncer de próstata;

cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama; cáncer de próstata; cáncer renal; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de ovario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello; cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas; melanoma; cánceres neuroendocrinos; cánceres del sistema nervioso central; tumores cerebrales; cáncer de huesos; sarcoma de tejidos blandos; leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma no-Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda; linfoma cutáneo de células T, afecciones de la piel malignas y premalignas incluyendo, pero sin limitarse a ellos, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ((CEC) o queratosis actínica (QA)).

Los compuestos descritos en la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de alteraciones patológicas o enfermedades tales como enfermedades neoplásicas (v.g. leucemia, linfomas, tumores sólidos); el rechazo de trasplantes, aplicaciones en el trasplante de médula ósea (p.ej., enfermedad injerto contra hospedador); enfermedades autoinmunes (p.ej. artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis y enfermedades vesiculoampollosas, incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa; enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (v.g. asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis); enfermedades inflamatorias de la piel (v.g., dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema o psoriasis); alteraciones malignas y premalignas de la piel (v.g. carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ((CEC) o queratosis actínica (QA)); trastornos neurológicos y dolor (tal como el dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio generalizado, dolor neuropático generalizado, neuralgia trigeminal o dolor central)

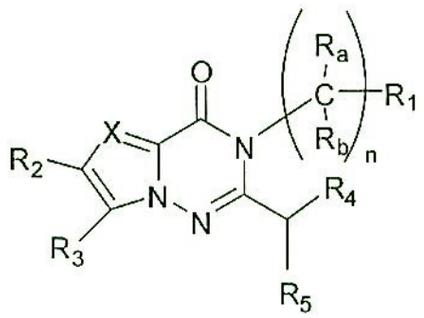
Los compuestos descritos en la presente invención son partícularmente útiles para el tratamiento o la prevención de alteraciones patológicas o enfermedades seleccionadas de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis

vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En una realización, los compuestos descritos en la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de alteraciones patológicas o enfermedades seleccionadas de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de pirrolotriazinona son nuevos y potentes inhibidores de PI3K y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Así, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo:



Fórmula (I)

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_6;

n representa 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R_a y R_b independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_{10}, un grupo cicloalquenilo C_3-C_{10}, un grupo arilo monocíclico o bicíclico C_6-C_{14}, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{1-3}CN$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$, un grupo $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}R_8$, un grupo $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, o un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(fenil)$-OR_8$;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo -NR'R'', o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_7;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$;

R_6 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_7; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{1-3}O$(alquilo C_1-C_4); un grupo $-(CH_2)_{0-3}OC(O)$-(alquilo C_1-C_4); un grupo

$-(CH_2)_{0-3}C(O)O-$(alquilo C_1-C_4); un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-$(heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N); un grupo $-(CH_2)_{0-3}-$(heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N); o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

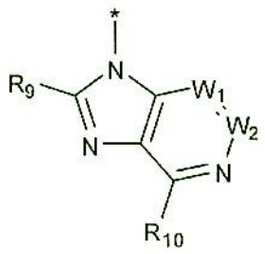
en donde los grupos heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4.

cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4.

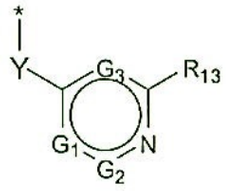
R_5 representa un grupo seleccionado de:

i) un grupo de fórmula (IIa)



fórmula (IIa)

ii) un grupo de fórmula (IIb)



fórmula (IIb)

y

iii) un grupo de fórmula (IIc)



fórmula (IIc)

en donde

Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

(*) representa el caso en que R_5 está unido al átomo de carbono unido a R_4 y al grupo pirrolotriazinona;

W_1 representa un grupo $-CR_{11}$ y W_2 representa un átomo de nitrógeno, o W_1 representa un átomo de nitrógeno y W_2 representa un grupo $-CR_{12}$;

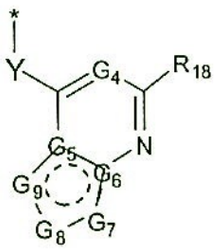
G_1 representa un $-CR_{14}$ grupo y G_2 representa un átomo de nitrógeno, o G_1 representa un átomo de nitrógeno y G_2 representa un grupo $-CR_{15}$, o G_1 representa un grupo $-CR_{14}$ y G_2 representa un grupo $-CR_{15}$;

G_3 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{16}$;

cada uno de R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} independientemente representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_4; un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$; un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$; un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$; un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;
en donde R' y R'' se definen como antes;

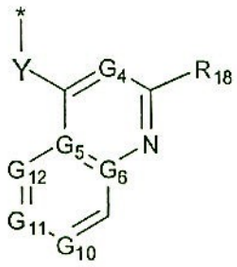
R_{17} representa un grupo seleccionado de

a) un grupo de fórmula (IIIa),



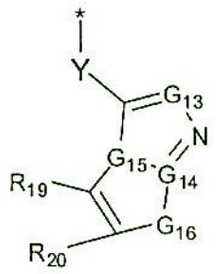
formula (IIIa)

b) un grupo de fórmula (IIIb),



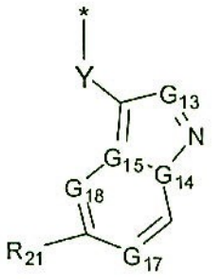
formula (IIIb)

c) un grupo de fórmula (IIIc), y



formula (IIIc)

d) un grupo de fórmula (IIId),



formula (IIId)

en donde

G_4 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{22}$;

cada uno de G_5 y G_6 representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, en donde cuando uno de G_5 y G_6 representa un átomo de nitrógeno el otro representa un átomo de carbono;

G_7 representa un grupo -NH o un grupo -CH;

G_8 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{23}$;

G_9 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{24}$;

G_{10} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{25}$;

G_{11} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{26}$;

G_{12} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{27}$;

G_{13} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{28}$;

cada uno de G_{14} y G_{15} representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, en donde, cuando uno de G_{14} y G_{15} representa un átomo de nitrógeno, el otro representa un átomo de carbono;

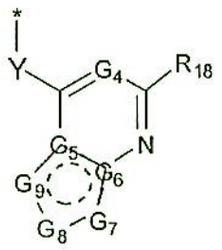
G_{16} representa un grupo -NH o un grupo -CH;

G_{17} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{29}$;

G_{18} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{30}$;
cada uno de R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde R' y R'' se definen como antes; y en donde Y se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

La línea de trazo discontinuo en el grupo de fórmula (IIIa)



formula (IIIa)

indica que hay dos dobles enlaces en el anillo heteroarílico C_5, cuya posición puede variar dependiendo de si G_5, G_6, G_7, G_8 o G_9 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono.

La invención proporciona además procedimientos e intermedios de síntesis descritos aquí, que son útiles para preparar dichos compuestos.

La invención también se refiere a un compuesto de la invención, como se describe aquí, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a los compuestos de la invención aquí descritos, para uso en el tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC) y queratosis actínica (QA); preferiblemente en donde el estado patológico o la enfermedad se selecciona de enfermedades inflamatorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, asma, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC) y queratosis actínica (QA); de modo aún más particular, cuando la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ((CEC) y queratosis actínica (QA).

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención como se describen aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se define como antes.

La invención también proporciona un método de tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se define como antes.

La invención también proporciona un producto de combinación que comprende (i) los compuestos de la invención que se describen aquí; y (ii) una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC) y queratosis actínica (QA); de modo aún más particular, cuando la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ((CEC) y queratosis actínica (QA).

Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo C_1-C_6 abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

Cuando se menciona que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido se entiende que incluyen radicales alquilo lineales o ramificados como los definidos anteriormente, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 o 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Tal como se usa en esta memoria, el término grupo haloalquilo C_1-C_4 es un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C_1-C_4 o C_1-C_2, que está unido a uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Preferiblemente, dicho grupo haloalquilo se elige de $-CCl_3$, $-CHF_2$ y $-CF_3$.

Tal como se usa en esta memoria, el término hidroxialquilo C_1-C_4 abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 radical hidroxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, e hidroxibutilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) C_1-C_4 abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxi, donde cada porción alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en esta memoria, el término cicloalquilo C_3-C_{10} abarca radicales carbocíclicos monocíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono. Un radical cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical cicloalquilo C_3-C_{10} tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente los sustituyentes sobre un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} no están sustituidos. Los radicales cicloalquilo policíclicos contienen dos o más grupos cicloalquilo, preferiblemente dos grupos cicloalquilo, condensados. Típicamente, los radicales cicloalquilo policíclicos se seleccionan de grupos decahidronaftilo (decalilo), biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, canfilo o bornilo.
Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término cicloalquenilo C_3-C_{10} abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono. Un radical cicloalquenilo C_3-C_{10} típicamente no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical cicloalquenilo C_3-C_{10} tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo cicloalquenilo no están a su vez sustituidos.
Ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo y ciclodecenilo.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión radical arilo C_6-C_{14} abarca típicamente un radical arilo monocíclico o bicíclico C_6-C_{14}, más preferiblemente C_6-C_{10}, tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo. Dicho radical arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido típicamente no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical arilo C_6-C_{14} tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación en contrario, los sustituyentes sobre un grupo arilo C_6-C_{14} típicamente no están a su vez sustituidos.

Tal como se usa en esta memoria, el término radical heteroarilo de 5 a 14 miembros abarca típicamente un sistema anillado de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema anillado de 5 a 10 miembros, más preferiblemente un sistema anillado de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser un solo anillo o dos anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Dicho radical heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido típicamente no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación en contrario, los sustituyentes sobre un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros típicamente no están sustituidos.

Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término radical heterocíclico de 5 a 14 miembros abarca típicamente un sistema anillado carbocíclico C_5-C_{14} no aromático, saturado o insaturado, preferiblemente un sistema anillado carbocíclico C_5-C_{10}, más preferiblemente un sistema anillado carbocíclico C_5-C_6, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono preferiblemente 1 o 2 de los átomos de carbono están sustituidos con un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Un radical heterocíclico puede ser un solo anillo o dos anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterocíclico de 5 a 14 miembros tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Dicho radical heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido típicamente no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o

diferentes. Típicamente, los sustituyentes sobre un radical heterocíclico de 5 a 14 miembros no están a su vez sustituidos.

Ejemplos de radicales heterociclilo de 5 a 14 miembros incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona, tetrahidrofuranilo, 3-aza-tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiezepanilo, 1,4-diazepanilo, tropanilo, (1S,5R)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 2,3-hidrobenzofuranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, isoindolinilo e indolinilo.

Cuando un radical heterocíclico de 5 a 14 miembros tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se usa en esta memoria, el grupo heteroarilo que contiene N bicíclico es un sistema anillado C_8-C_{10} donde se han condensado dos anillos y en donde, al menos en un anillo, uno de los átomos de carbono está reemplazado por N, y en donde opcionalmente 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos de carbono adicionales de cualquier anillo que forma el grupo están reemplazados por N.

Ejemplos incluyen indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolinilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, phthalazinilo, naphthyridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo y pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

Tal como se usa en esta memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente

sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, con lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los sustituyentes típicamente no están a su vez sustituidos.

Tal como se usa en esta memoria, el término átomo de halógeno abarca los átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, en forma de mezclas racémicas y en forma de mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención tal como se describe y reivindica abarca las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros y diastereoisómeros individuales y las mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografías de líquidos de alta presión (HPLC) quirales. Alternativamente, el racemato (o un precursor enantiomérico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo un alcohol, o, en el caso en que el compuesto contiene un resto ácido o básico, con un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastreoisómeros se pueden convertir en el/los correspondientes enantiómero(s) puros por medios bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1 % dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados de estereoisómero se pueden separar por técnicas convencionales

conocidas por los expertos en la técnica. Véase, p.ej "Stereochemistry of Organic Compounds" por Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces simples, donde la barrera de deformación estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los confórmeros. Oki (Oki, M; *Topics en Stereochemistry* 1983, 1) definió los atropisómeros como confórmeros que se interconvierten con una semi-vida de más de 1000 segunos a una temperatura dada. El alcance de la invención que se describe y reivindica aquí abarca las formas racémicas de los compuestos así como los atropisómeros individuales (un atropisómero "sustancialmente libre" de su enantiómero correspondiente) y mezclas enriquecidas en un estereoisómero, es decir mezclas de atropisómeros.

La separación de atropisómeros es posible por métodos de resolución quiral tales como la cristalización selectiva. En una síntesis atropo-enantioselectiva o atroposelectiva, se forma un atropisómero a expensas del otro. Se puede llevar a cabo una síntesis atroposelectiva mediante el uso de agentes auxiliares quirales del tipo de un catalizador de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) (catalizador asimétrico obtenido a partir de prolina) en la síntesis total de knifolona o por metodologías basadas en el equilibrio termodinámico cuando una reacción de isomerización favorece a un atropisómero sobre el otro.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Como ácidos farmacéuticamente aceptables, se incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico; como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, glucónico, glutámico, láctico, maleico, málico, mandélico, múcico, ascórbico, oxálico, pantoténico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido 1,5-naftalenodisulfónico) y similares. Particularmente preferidas son las sales derivadas de los ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafoico y tartárico.

Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de zinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo alquil aminas, arilalquil aminas, heterociclil aminas, aminas cíclicas, aminas existentes en la naturaleza y similares, tales como amoniaco, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X^-) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tal como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Preferiblemente, X^- es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Tal como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

La presente invención también abarca formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, estereoisómeros o derivados deuterados de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. La expresión solvato se usa aquí para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de

disolvente farmacéuticamente aceptable. La expresión hidrato se emplea cuando dicho disolvente es agua. Ejemplos de formas solvato incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, compuestos de la invención en asociación con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o mezclas de los mismos. En la presente invención, está específicamente contemplado que una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, como es el caso de un hidrato.

Además, en la presente invención está específicamente contemplado que más de una molécula de disolvente pueden estar asociadas con una molécula de los compuestos de la presente invención, como es el caso de un dihidrato. Adicionalmente, en la presente invención está específicamente contemplado que menos de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, como es el caso de un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no-solvato de los compuestos.

La invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente, en donde uno o más átomos está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para incluirlos en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{32}P, y de azufre, tales como ^{35}S. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ^{3}H, y carbono-14, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medio de detección preparado. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^{2}H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentó la semi-vida en vivo o disminuyó la necesidad de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, pueden ser útiles en estudios de Tomografía

de Emisión de Positrones (TEP) para examinar la ocupación de sustrato en el receptor.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar en general por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los aquí descritos, usando un reactivo isotópicamente marcado, apropiado, en lugar del reactivo no marcado empleado otras veces.

Los compuestos marcados isotópicamente preferidos incluyen derivados deuterados de los compuestos de la invención. Tal como se usa en esta memoria, el término derivado deuterado abarca compuestos de la invención en donde, en una posición particular, al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por deuterio. El deuterio (D o ^{2}H) es un isótopo estable de hidrógeno que está presente en una abundancia natural de 0,015 % en moles.

El intercambio de hidrógeno por deuterio (incorporación de deuterio) es una reacción química en la que un átomo de hidrógeno unido por enlace covalente es reemplazado por un átomo de deuterio. Dicha reacción de intercambio (incorporación) puede ser total o parcial.

Típicamente un derivado deuterado de un compuesto de la invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico (cociente entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de ese isótopo, es decir, el porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en el lugar del hidrógeno) para cada deuterio presente en un sitio designado como sitio potencial de deuteración en el compuesto de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio).

En una realización preferida, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 5000 (75% de deuterio). En una realización más preferida, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio). En una realización muy preferida, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Se entiende que el factor de enriquecimiento isotópico de cada deuterio presente en un sitio designado como sitio de deuteración es independiente de los demás sitios de deuteración.

El factor de enriquecimiento isotópico se puede determinar usando métodos analíticos convencionales bien conocidos por los expertos normales en la técnica, incluyendo la espectrometría de masas (EM) y la resonancia magnética nuclear (NMR).

Los profármacos de los compuestos aquí descritos también están dentro del alcance de la invención. Así, ciertos derivados de los compuestos de la presente invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran al interior o el exterior del cuerpo se pueden convertir en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se conocen como 'profármacos'. Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

En el caso de compuestos que son sólidos, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos inventivos y sus sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, o en una forma amorfa, y se pretende que todas ellas estén dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión inhibidor de PI3Kd se refiere, en general, a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3Kd más eficazmente que la de otras isoformas de la familia PI3K.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión inhibidor de PI3Kd/g se refiere, en general, a un compuesto que inhibe la actividad de las dos isoformas PI3Kd y PI3Kg más eficazmente que la de otras isoformas de la familia PI3K.

Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (o actividad biológica de otro tipo) se puede establecer determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad hasta un punto

predeterminado y comparando después los resultados. Típicamente, la determinación preferida es la concentración que inhibe 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir la concentración inhibidora del 50% o "CI_{50}." Las determinaciones de CI_{50} pueden realizarse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general, una CI_{50} puede determinarse midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor bajo estudio. Después, los valores de actividad enzimática obtenidos experimentalmente se representan gráficamente frente a las concentraciones de inhibidor usadas. La concentración de inhibidor que muestras 50% de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como valor CI_{50}.

Por consiguiente, alternativamente puede entenderse que un inhibidor de PI3Kd es un compuesto que presenta una concentración inhibidora del 50% (CI_{50}) con respecto a PI3Kd que es al menos menor que aproximadamente 100 µM, preferiblemente menor que aproximadamente 50 µM, más preferiblemente menor que aproximadamente 20 µM, más preferiblemente incluso menor que aproximadamente 10 µM en un ensayo HTRF para cuantificar PI3K (como se describe en Gray et al. *Anal Biochem*, 2003; 313: 234–45).

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

Preferiblemente, cada uno de R_a y Rb representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

Típicamente, n representa 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1, más preferiblemente 0.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_{10}, un grupo cicloalquenilo C_3-C_{10}, un grupo arilo monocíclico o bicíclico C_6-C_{14}, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo

seleccionado de O, S y N; en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{1-3}CN$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$, un grupo $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}R_8$, un grupo $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(fenil)OR_8; en donde R_7 y R_8 se definen como antes.

Preferiblemente, R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, naftilo, heteroarilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(fenil)$-OR_8$; en donde R_7 y R_8 se definen como antes.

Más preferiblemente R_1 representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo, donde dicho grupo fenilo o piridinilo está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3 o un grupo $-(CH_2)_{0-3}OCH_3$. por ejemplo de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo $-(CH_2)_{0-3}OCH_3$.

Preferiblemente, cuando R_1 representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo, dichos grupos fenilo y piridinilo están directamente unidos al grupo pirrolotriazinona. En otras palabras, el enlazador $-(R_a-C-R_b)_n-$ está ausente. Más preferiblemente, R_1 representa un grupo fenilo.

Preferiblemente, cuando R_1 es un grupo fenilo, está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o

ramificado C_1-C_3 (preferiblemente un grupo metilo), un grupo haloalquilo C_1-C_3 o un grupo $-OCH_3$; por ejemplo, cuando R_1 es un grupo fenilo, está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 (preferiblemente un grupo metilo), o un grupo $-OCH_3$.

Preferiblemente, cuando R_1 es un grupo piridinilo o piperidinilo, dichos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo, en otras palabras están unidos al grupo pirrolotriazinona a través de un átomo de carbono del anillo. Los sustituyentes en un grupo piridinilo pueden estar presentes en cualquier átomo del anillo pero preferiblemente están presentes en un átomo de carbono.
Los sustituyentes en un grupo piperidinilo pueden estar presentes en cualquier átomo del anillo, pero preferiblemente están presentes en el átomo de nitrógeno.

En una realización, en el compuesto de fórmula (I) R_1 representa un grupo alquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, o un grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N; en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, naftilo, heteroarilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; en donde R_7 y R_8 se definen como antes.

En esta realización, R_1 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo morfolinilo; en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}$ NR_7R_8, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

Preferiblemente R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2.

Más preferiblemente R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. Lo más preferiblemente R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2.

Más preferiblemente, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

En una realización, en el compuesto de fórmula (I) R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2. En una realización, más preferiblemente R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. Lo más preferiblemente R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. Más preferiblemente, R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

En una realización, en el compuesto de fórmula (I), R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. En esta realización, más preferiblemente, R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. En esta realización, lo más preferiblemente R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), R_6 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxi; un grupo ciano; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_7; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{1-3}O$(alquilo C_1-C_4); un

grupo -$(CH_2)_{0-3}OC(O)$-(alquilo C_1-C_4); un grupo -$(CH_2)_{0-3}C(O)O$-(alquilo C_1-C_4); un grupo -$C(O)$-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R"; un grupo -$(CH_2)_{0-3}C(O)OH$; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-(heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N); un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-(heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N); o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; y

en donde los grupos heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I), R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R", o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

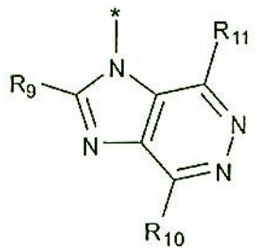
Más preferiblemente R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo -$N(CH_3)H$, un grupo -$N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2. Aún más preferiblemente, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3 (preferiblemente un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$), o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

En una realización, en el compuesto de fórmula (I), R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R", o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo

hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. En esta realización, preferiblemente, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2. En esta realización, más preferiblemente, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3 (preferiblemente un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$), o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

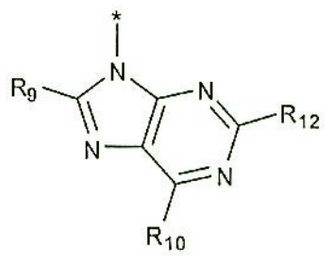
En una realización particular, R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIa-1), y



formula (IIa-1)

ii) un grupo de fórmula (IIa-2)



formula (IIa-2)

en donde

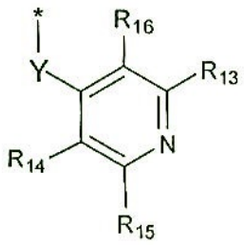
cada uno de R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4.

En esta realización particular, preferiblemente R_5 representa un grupo de fórmula (IIa-2) en donde cada uno de R_9, R_{10}, y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4

o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4. Más preferiblemente, cada uno de R_9 y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno y R_{10} representa un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R'' en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Aún más preferiblemente, cada uno de R_9 y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno y R10 representa un grupo -NH_2.

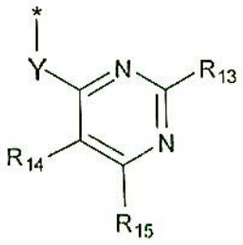
En otra realización particular, R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIb-1),



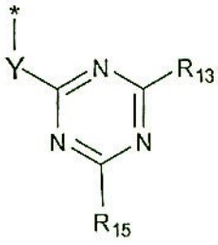
formula (IIb-1)

ii) un grupo de fórmula (IIb-2),



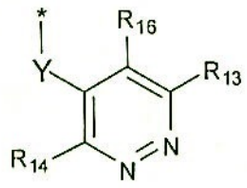
formula (IIb-2)

iii) un grupo de fórmula (IIb-3),



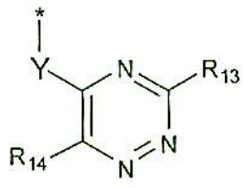
formula (IIb-3)

iv) un grupo de fórmula (IIb-4), y



formula (IIb-4)

v) un grupo de fórmula (IIb-5),



formula (IIb-5)

en donde

cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN; un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R'; un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o

ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En esta realización particular, preferiblemente R_5 representa un grupo seleccionado de un grupo de fórmula (IIb-1), un grupo de fórmula (IIb-2) y un grupo de fórmula (IIb-3) en donde

cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes.

Preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-1) cada uno de R_{14} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{13} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes. Aún más preferiblemente, cada uno de R_{14} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{13} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -C(O)-NR'R' o un grupo -NR'R''; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; en donde Y representa ungrupo -NH-.

Preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-2) R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alquilo lineal

o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes. Aún más preferiblemente, R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo –NR'R"; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y en donde Y representa un grupo -NH-. Aún más preferiblemente, R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -CN o un grupo $-NH_2$.

En una realización particular, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-2) R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R"$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R"$; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes.

Aun más preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-2) R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de $R_{14\ y\ R15}$ independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo -NR'R"; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y en donde Y representa un grupo -NH-. Aún más preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-2) R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo -CN o un grupo $-NH_2$;

Preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIIb-3), cada uno de R_{13} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R"$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R"$; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes. Aun más preferiblemente, cada uno de R_{13} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -C(O)-NR'R" o un grupo -NR'R"; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; en donde Y representa ungrupo -NH-. Aún más preferiblemente, cada uno de R_{13} y R_{15} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo -CN o un grupo $-NH_2$.

En una realización particular, cuando R_5 representa un grupo seleccionado de un grupo de fórmula (IIb-1), un grupo de fórmula (IIb-2), un grupo de fórmula (IIb-3), un grupo de fórmula (IIb-4), y un grupo de fórmula (IIb-3)como se ha descrito anteriormente,

cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R', un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R'', un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R'', o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo -CHF_2 o un grupo -CF_3.

En esta realización particular, preferiblemente R_5 representa un grupo seleccionado de un grupo de fórmula (IIb-1) y un grupo de fórmula (IIb-2) en donde

cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R'' o un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R''; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes.

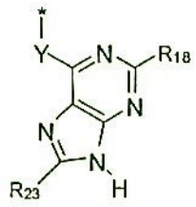
En esta realización particular, preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-1) cada uno de R_{14} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{13} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R'' o un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R''; en donde cada uno de R' y R''

representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes. Aún más preferiblemente, cada uno de R_{14} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{13} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -C(O)-NR'R' o un grupo -NR'R''; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; en donde Y representa un grupo -NH-.

En esta realización particular, preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIb-2) R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes. Aún más preferiblemente, R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -CN o un grupo -NR'R''; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y en donde Y representa un grupo -NH-. Aún más preferiblemente, R_{13} representa un átomo de hidrógeno, y cada uno de R_{14} y R_{15} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -CN o un grupo -NH_2.

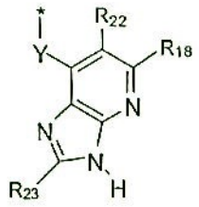
En una realización particular más, R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIIa-1),



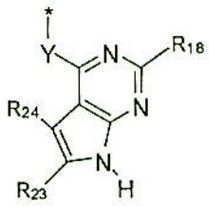
formula (IIIa-1)

ii) un grupo de fórmula (IIIa-2),



formula (IIIa-2)

iii) un grupo de fórmula (IIIa-3),

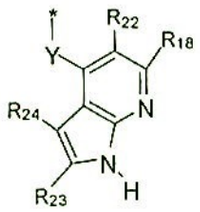


formula (IIIa-3)

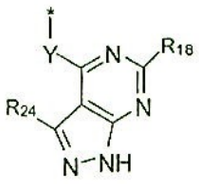
iv) un grupo de fórmula (IIIa-4),

v) un grupo de fórmula (IIIa-5),

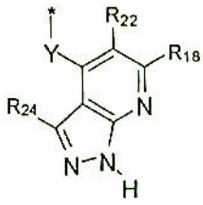
vi) un grupo de fórmula (IIIa-6),



formula (IIIa-4)



formula (IIIa-5)

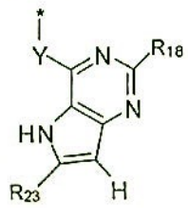


formula (IIIa-6)

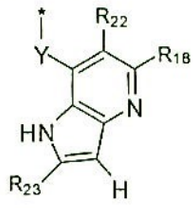
vii) un grupo de fórmula (IIIa-7),

viii) un grupo de fórmula (IIIa-8),

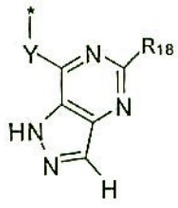
ix) un grupo de fórmula (IIIa-9),



formula (IIIa-7)



formula (IIIa-8)

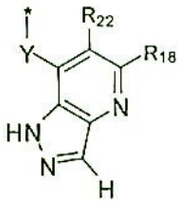


formula (IIIa-9)

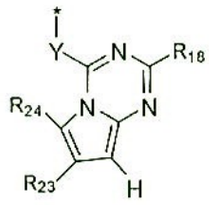
X) un grupo de fórmula (IIIa-10),

xi) un grupo de fórmula (IIIa-11),

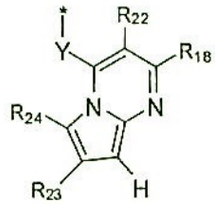
xii) un grupo de fórmula (IIIa-12),



formula (IIIa-10)



formula (IIIa-11)

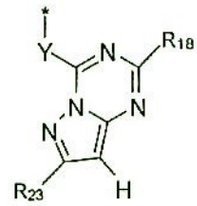


formula (IIIa-12)

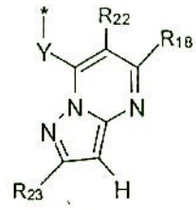
xiii) un grupo de fórmula (IIIa-13),

xiv) un grupo de fórmula (IIIa-14),

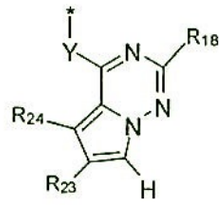
xv) un grupo de fórmula (IIIa-15),



formula (IIIa-13)



formula (IIIa-14)

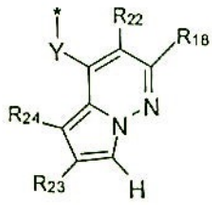


formula (IIIa-15)

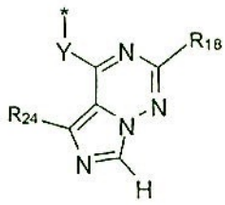
xvi) un grupo de fórmula (IIIa-16),

xvii) un grupo de fórmula (IIIa-17),

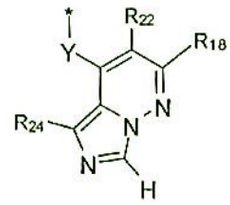
xviii) un grupo de fórmula (IIIa-18),



formula (IIIa-16)

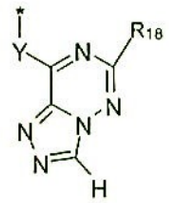


formula (IIIa-17)



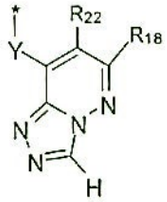
formula (IIIa-18)

xix) un grupo de fórmula (IIIa-19),



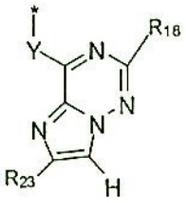
fórmula (IIIa-19)

xx) un grupo de fórmula (IIIa-20),



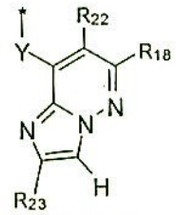
fórmula (IIIa-20)

xxi) un grupo de fórmula (IIIa-21), y



fórmula (IIIa-21)

xxii) un grupo de fórmula (IIIa-22)



fórmula (IIIa-22)

en donde

cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23}, y R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R', un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R'', un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R'', o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo -CHF_2 o un grupo -CF_3.

En esta realización particular, preferiblemente R_5 representa un grupo seleccionado de un grupo de fórmula (IIIa-1), un grupo de fórmula (IIIa-3), un grupo de fórmula (IIIa-5) y un grupo de fórmula (IIIa-14) en donde

cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23} y R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como antes;

y en donde más preferiblemente, cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23} and R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo $-NH_2$;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En una realización particular, preferiblemente R_5 representa un grupo de fórmula (IIIa-1), en donde

cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En una realización particular, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIIa-1), cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'- o -S-, en donde R' se define como antes. Aún más preferiblemente, cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo $-NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; en donde Y representa un grupo -NR'- o -S-, en donde R' se define como antes.

Preferiblemente, cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIIa-1) en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' es un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$. Más preferiblemente, R_4 junto con el grupo -NR'- de R_5 y el átomo de carbono al que están unidos R_4 y el grupo -NR'- forman un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo; aún más preferiblemente, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

En una realización particular, R_5 representa un grupo de fórmula (IIIa-1), en donde

cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En una realización particular, cuando R_5 representa un grupo seleccionado de un grupo de fórmula (IIIa-1), un grupo de fórmula ((IIIa-2), un grupo de fórmula ((IIIa-3), un grupo de fórmula (IIIa-4), un grupo de fórmula (IIIa-5), un grupo de fórmula (IIIa-6), un grupo de fórmula ((IIIa-7), un grupo de fórmula (IIIa-8), un grupo de fórmula (IIIa-9), un grupo de fórmula (IIIa-10), un grupo de fórmula (IIIa-11), un grupo de fórmula (IIIa-12), un grupo de fórmula (IIIa-13), un grupo de fórmula (IIIa-14), un grupo de fórmula (IIIa-15), un grupo de fórmula (IIIa-16), un grupo de fórmula (IIIa-17), un grupo de fórmula (IIIa-18), un grupo de fórmula (IIIa-19), un grupo de fórmula (IIIa-20), un grupo de fórmula (IIIa-21), y un grupo de fórmula (IIIa-22),como se ha descrito anteriormente,

cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23}, y R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En esta realización particular, preferiblemente R_5 representa un grupo de fórmula (IIIa-1) en donde

cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

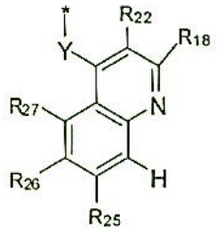
En esta realización, preferiblemente cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIIa-1), cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; en donde Y representa un grupo -NR'- o -S-, en donde R' se define como antes. Aún más preferiblemente, cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo $-NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; en donde Y representa un grupo -NR'- o -S-, en donde R' se define como antes.

En esta realización, preferiblemente cuando R_5 es un grupo de fórmula (IIIa-1) en donde Y representa un grupo -NR'-, en donde R' es un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$. Más preferiblemente, R_4 junto con el grupo -NR'- de R_5 y el átomo de carbono al que están unidos R_4 y el grupo -NR'-

forman un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo; aún más preferiblemente, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

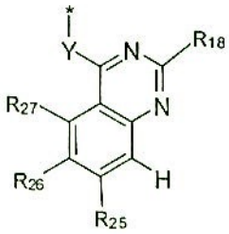
En otra realización particular, R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIIb-1),



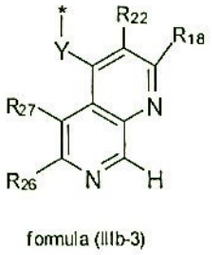
formula (IIIb-1)

ii) un grupo de fórmula (IIIb-2),



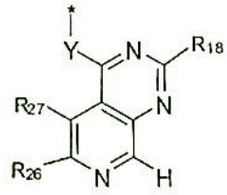
formula (IIIb-2)

iii) un grupo de fórmula (IIIb-3),



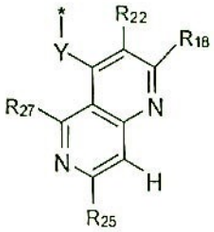
formula (IIIb-3)

iv) un grupo de fórmula (IIIb-4),



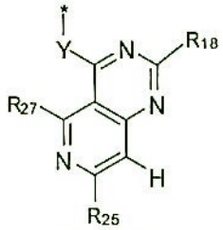
formula (IIIb-4)

v) un grupo de fórmula (IIIb-5),



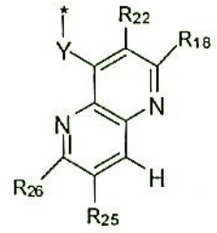
formula (IIIb-5)

vi) un grupo de fórmula (IIIb-6),



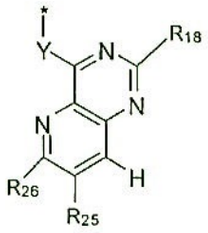
formula (IIIb-6)

vii) un grupo de fórmula (IIIb-7), y



formula (IIIb-7)

viii) un grupo de fórmula (IIIb-8),



formula (IIIb-8)

en donde

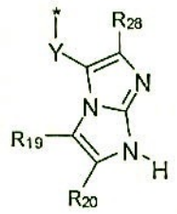
cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{25}, R_{26}, y R_{27} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

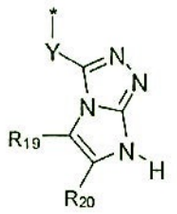
En una realización particular más, R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIIc-1), y



formula (IIIc-1)

ii) un grupo de fórmula (IIIc-2),



formula (IIIc-2)

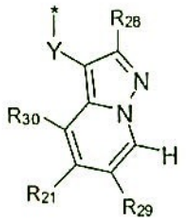
en donde

cada uno de R_{19}, R_{20}, y R_{28} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

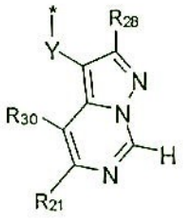
En otra realización particular, R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIId-1),



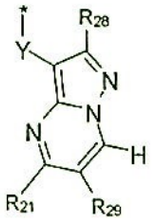
fórmula (IIId-1)

ii) un grupo de fórmula (IIId-2), y



fórmula (IIId-2)

iii) un grupo de fórmula (IIId-3),



fórmula (IIId-3)

en donde

cada uno de R_{21}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4. Preferiblemente Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'- o -S-; en donde R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4. Más preferiblemente Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'- o -S-; en donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3. Lo más preferiblemente Y representa un grupo -NR'-; en donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

Cuando R' y / o R" están unidos a un átomo de nitrógeno, preferiblemente R' y / o R" no representan un grupo hidroxilo o grupo alcoxi.

Cuando cualesquiera de los restos anteriores representan -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R_8 o -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R', es preferible que R_8 y R' no representen un átomo de hidrógeno si el resto espaciador alquilento está ausente.

Preferiblemente en el compuesto de fórmula (I):

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

n representa 0, 1 o 2;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo morfolinilo;

en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_0$-

$_3OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$;

un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(fenil)$-OR_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4;

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2;

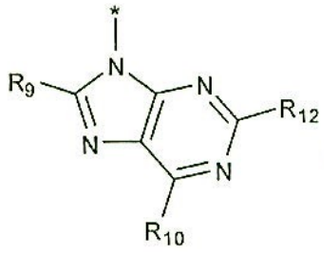
R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_3,un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

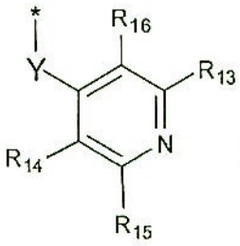
R_6 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxi; un grupo ciano; un grupo alcoxi C_1-C_3; un grupo haloalquilo C_1-C_3; un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_4; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{1-3}O$(alquilo C_1-C_4); un grupo $-(CH_2)_{0-3}OC(O)-$(alquilo C_1-C_4); un grupo $-(CH_2)_{0-3}C(O)O-$(alquilo C_1-C_4); un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-$(heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N); un grupo $-(CH_2)_{0-3}-$(heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N);
o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2;

en donde los grupos heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4.

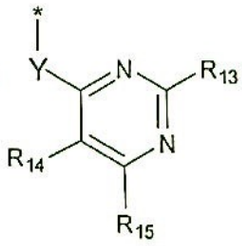
R_5 representa un resto de fórmula (II-a2), (IIb-1), (IIb-2), (IIb-3), (IIIa-1), (IIIa-3), (IIIa-5) o (IIIa-14):



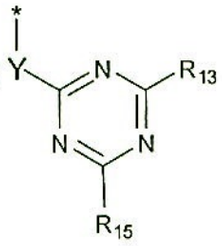
formula (IIa-2)



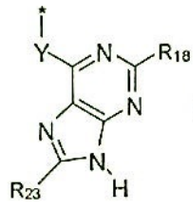
formula (IIb-1)



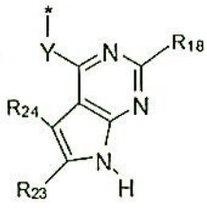
formula (IIb-2)



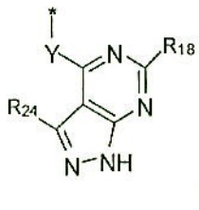
formula (IIb-3)



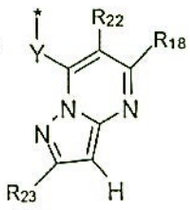
formula (IIIa-1)



formula (IIIa-3)



formula (IIIa-5)



formula (IIIa-14)

donde:

- $ cada uno de R_9, R_{10} y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;
- $ cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo $-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; un grupo fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno o un grupo hidroxi; un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en donde dicho grupo heteroarilo está sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;

- cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23} y R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;
- Y representa un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' representa hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En una realización particularmente preferida, en el compuesto de fórmula (I)

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$;

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo metilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo;

en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo $-(CH_2)-(fenil)-O-(alquilo\ C_1-C_3)$, un grupo $-NR_7R_8$ o un grupo $-OR_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo ciclopropilo;

R_6 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_7; un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; un grupo $-(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; un grupo $-(CH_2)_{1-3}$O(alquilo C_1-C_3); un grupo $-(CH_2)_{0-3}$OC(O)-(alquilo C_1-C_3); un grupo $-(CH_2)_{0-3}$C(O)O-(alquilo C_1-C_3); un grupo -C(O)-NR'R''; un grupo $-(CH_2)_{0-3}$C(O)OH; un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(imidazolilo); un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(oxazolilo); un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(oxadiazolilo); un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(pirazolilo); o un grupo $-(CH_2)_{0-3}$(morfolinilo); en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; y

en donde los grupos imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo y morfolinilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3.

R_5 representa un grupo seleccionado de:

i) un grupo de fórmula (IIa), donde dicho grupo es un grupo purinilo no sustituido o sustituido con un grupo -NR'R'';

ii) un grupo de fórmula (IIb), donde dicho grupo se selecciona de un grupo -NR'-piridinilo, un grupo -S-piridinilo, un grupo -NR'-pirimidinilo o un grupo -S-pirimidinilo; un grupo –NR'-triazinilo; en donde los grupos piridinilo, pirimidinilo y triazinilo están no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo $-(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$-NR'R'', un grupo $-(CH_2)_{0-3}$NR'R''; y

iii) un grupo de fórmula (IIc), donde dicho grupo se selecciona de un grupo

-NR'-purinilo, un grupo -S-purinilo, un grupo -NR'-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, un grupo -NR'-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo o un grupo -NR'-pirazolo[1,5-a]pirimidinilo; en donde los grupos purinilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; o

R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo pirrolidinil-purinilo group o pirrolidinil-pirimidinilo; en donde el grupo pirrolidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y en donde el grupo purinilo está no sustituido o sustituido con un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; y en donde el grupo pirimidinilo está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; y

cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

En otra realización particularmente preferida, en el compuesto de fórmula (I)

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$;

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

n representa 0 o 1;

R_1 representa un grupo metilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo;

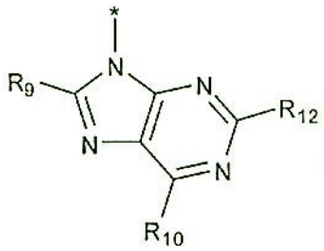
en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo $-NR_7R_8$ o un grupo $-OR_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

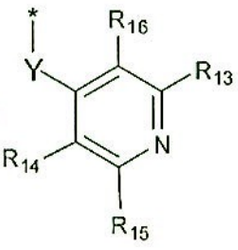
R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo ciclopropilo;

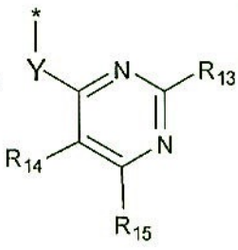
R_5 representa un resto de fórmula (II-a2), (IIb-1), (IIb-2), (IIb-3), (IIIa-1), (IIIa-3), (IIIa-5) o (IIIa-14):



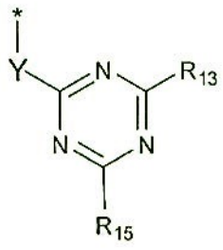
formula (IIa-2)



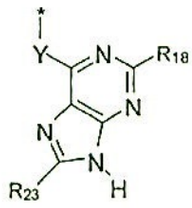
formula (IIb-1)



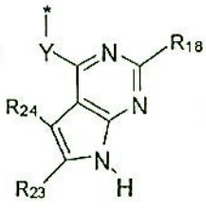
formula (IIb-2)



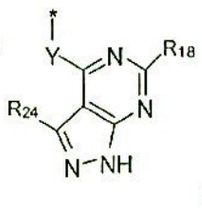
formula (IIb-3)



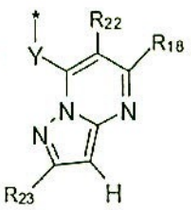
formula (IIIa-1)



formula (IIIa-3)



formula (IIIa-5)



formula (IIIa-14)

donde:

- R_9, R_{10} y R_{12} representan independientementeun átomo de hidrógeno o un grupo -NR'R'';
- R_{13} a R_{16} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo -C(O)-NR'R'' o un grupo -NR'R'';
- cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23} and R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo -NR'R'';
- cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; y
- Y representa -NH- o -S-; o

$ Y representa un átomo de nitrógeno e Y, R_4 y el átomo de carbono al que ambos R_4 e Y están unidos forman un anillo pirrolidinilo, donde dicho grupo pirrolidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

En una realización, en el compuesto de fórmula (I)

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$;

cada uno de R_a y R_b independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;

n representa 0, 1, 2 o 3;

R_1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_{10}, un grupo cicloalquenilo C_3-C_{10}, un grupo arilo monocíclico o bicíclico C_6-C_{14}, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{1-3}CN$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$, un grupo $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}R_8$ o un grupo $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo -NR'R", o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_7;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$;

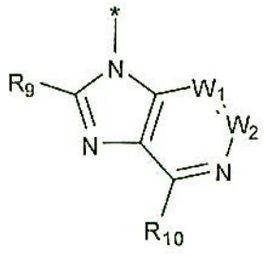
R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;

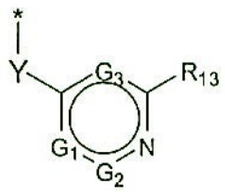
R_5 representa un grupo seleccionado de:

i) un grupo de fórmula (IIa)



fórmula (IIa)

ii) un grupo de fórmula (IIb)



fórmula (IIb)

y

iii) un grupo de fórmula (IIc)



fórmula (IIc)

en donde

Y representa un enlazador seleccionado de un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' se define como antes;

(*) representa el caso en que R_5 está unido al átomo de carbono unido a R_4 y al grupo pirrolotriazinona;

W_1 representa un grupo $-CR_{11}$ y W_2 representa un átomo de nitrógeno, o W_1 representa un átomo de nitrógeno y W_2 representa un grupo $-CR_{12}$;

G_1 representa un $-CR_{14}$ grupo y G_2 representa un átomo de nitrógeno, o G_1 representa un átomo de nitrógeno y G_2 representa un grupo $-CR_{15}$, o G_1 representa un grupo $-CR_{14}$ y G_2 representa un grupo $-CR_{15}$;

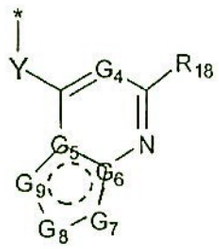
G_3 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{16}$;

cada uno de R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde R' y R'' se definen como antes;

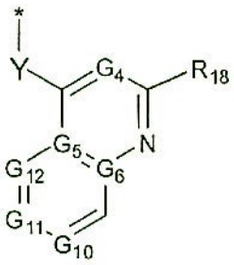
R_{17} representa un grupo seleccionado de

a) un grupo de fórmula (IIIa),



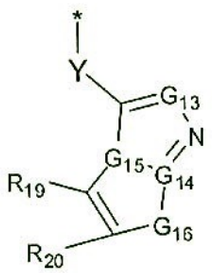
formula (IIIa)

b) un grupo de fórmula (IIIb),



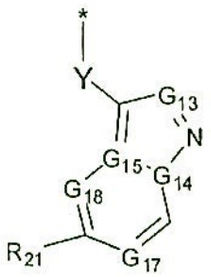
formula (IIIb)

c) un grupo de fórmula (IIIc), y



formula (IIIc)

d) un grupo de fórmula (IIId),



formula (IIId)

en donde

G_4 representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{22};

cada uno de G_5 y G_6 representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, en donde cuando uno de G_5 y G_6 representa un átomo de nitrógeno el otro representa un átomo de carbono;

G_7 representa un grupo -NH o un grupo -CH;

G_8 representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{23};

G_9 representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{24};

G_{10} representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{25};

G_{11} representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{26};

G_{12} representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{27};

G_{13} representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{28};

cada uno de G_{14} y G_{15} representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, en donde, cuando uno de G_{14} y G_{15}

representa un átomo de nitrógeno, el otro representa un átomo de carbono;

G_{16} representa un grupo -NH o un grupo -CH;

G_{17} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{29}$;

G_{18} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{30}$;

cada uno de R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} y R_{30} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4,

un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde R' y R'' se definen como antes; y en donde Y se define como antes;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

En esta realización, se prefiere que en el compuesto de fórmula (I):

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

n representa 0, 1 o 2;

R_1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo morfolinilo;

en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4;

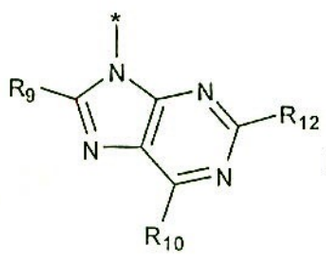
R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2;

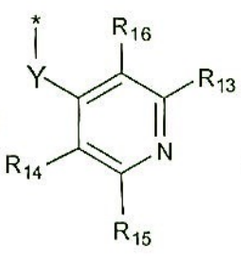
R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2;

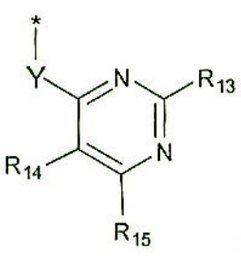
R_5 representa un resto de fórmula (II-a2), (IIb-1), (IIb-2) o (IIIa-1):



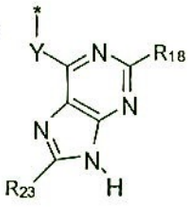
fórmula (IIa-2)



fórmula (IIb-1)



fórmula (IIb-2)



fórmula (IIIa-1)

donde:

- cada uno de R_9, R_{10} y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;
- cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ o un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;
- cada uno de R_{18} y R_{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;
- Y representa un grupo -NR'-, -O- o -S-; en donde R' representa hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N saturado, de 4 a 7 miembros.

En una realización particularmente preferida, en el compuesto de fórmula (I)

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$;

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

n representa 0 o 1;

R_1 representa un grupo metilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo;

en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo

$-NR_7R_8$ o un grupo $-OR_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo ciclopropilo;

R_5 representa un grupo seleccionado de:

i) un grupo de fórmula (IIa), donde dicho grupo es un grupo purinilo no sustituido o sustituido con un grupo -NR'R";

ii) un grupo de fórmula (IIb), donde dicho grupo se selecciona de un grupo -NH-piridinilo, un grupo -S-piridinilo, un grupo -NH-pirimidinilo o un grupo -S-pirimidinilo y preferiblemente de un grupo -NH-piridinilo y un grupo -NH-pirimidinilo; en donde los grupos piridinilo o pirimidinilo están no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R" o un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R" y preferiblemente de un grupo -CN, un grupo $-C(O)NH_2$ o un grupo $-NH_2$; y

iii) un grupo de fórmula (IIc), donde dicho grupo se selecciona de un grupo -NH-purinilo o un un grupo -S-purinilo; en donde el grupo purinilo está no sustituido o sustituido con un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R"; o

R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo pirrolidinil-purinilo, en donde el grupo purinilo está no sustituido o sustituido con un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R";

cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C_3 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

En otra realización particularmente preferida, en el compuesto de fórmula (I)

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$;

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

n representa 0 o 1;

R_1 representa un grupo metilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo;

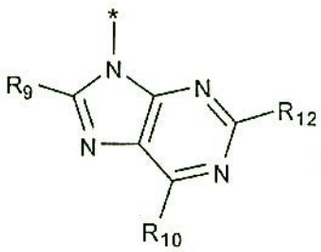
en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo $-NR_7R_8$ o un grupo $-OR_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

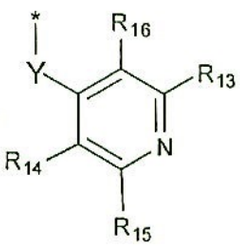
R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo ciclopropilo;

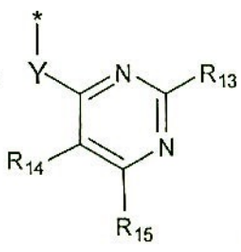
R_5 representa un resto de fórmula (II-a2), (IIb-1), (IIb-2) o (IIIa-1):



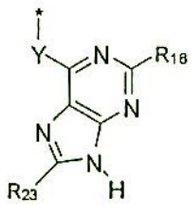
formula (IIa-2)



formula (IIb-1)



formula (IIb-2)



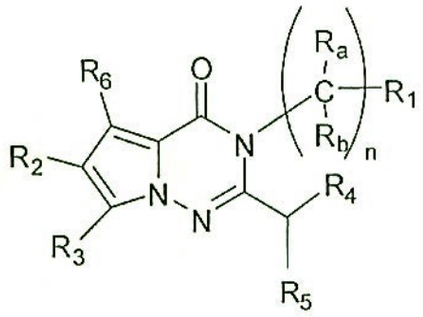
formula (IIIa-1)

donde:

- R_9, R_{10} y R_{12} representan independientementeun átomo de hidrógeno o un grupo -NR'R";
- R_{13} a R_{16} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo -CN, un grupo -C(O)-NR'R" o un grupo -NR'R";
- R_{18} y R_{23} representan hidrógeno o un grupo -NR'R";
- cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; y
- Y representa -NH- o -S-; o
- Y representa un átomo de nitrógeno e Y, R_4 y el átomo de carbono al que R_4 e Y están unidos están unidos formando un anillo de pirrolidinilo.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de la invención tiene la fórmula

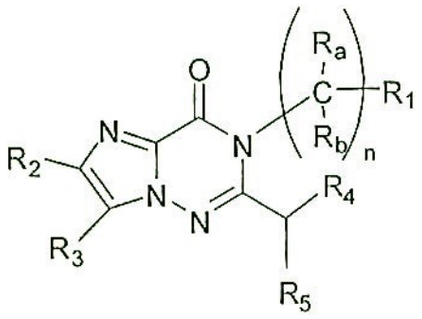
(Ia)



formula (Ia)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_a, R_b y n se definen como antes.

En una realización particularmente preferida alternativa, el compuesto es de fórmula (Ib):



formula (Ib)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_a, R_b y n se definen como antes.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-5-cloro-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-ciclopropil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-((4-Oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)picolinamida;

2-((2-Aminopiridin-4-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclohexilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((9H-Purin-6-iltio)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((9H-purin-6-iltio)metil)-6-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-aminopirimidin-4-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-aminopirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,4-difluorofenil)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bencil-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(piridin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(R)-2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-(difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-Amino-6-(3,3,3-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-3-fenil-2-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(R)-4-amino-6-(2-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(metil(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(metil(9H-purin-6-il)amino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(7-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(4,4-difluoro-1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(4,4-difluoro-2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-((S)-1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-((4-oxo-3-(1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((1S)-1-(5-(1,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(hidroximetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)propil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

((S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(2H-tetrazol-5-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2,6-Diamino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(morfolinometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((R)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

ácido (S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico;

2-((S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-Diamino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-(1-(3-((1H-Pirazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)-6-aminopirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-Amino-4-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-(1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(isoxazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-N,N-dimetil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-N-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;

2-((S)-1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propylamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(R)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-((4-oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metiloxazol-5-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metoxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de (S)-propilo;

(S)-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-3-hidroxipropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(acetato de S)-2-(2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)etilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((2S,4R)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)-4-hidroxipirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-((2S,4R)-2-(5-(aminometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)ciclopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)ciclopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo.

Ejemplos de los compuestos preferidos son:
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-(difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-4-amino-6-(2-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(7-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(4,4-difluoro-2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-((4-oxo-3-(1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(hidroximetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)propil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2,6-Diamino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((R)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-Diamino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-Amino-4-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(isoxazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propylamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-Amino-6-((4-oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metoxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(acetato de S)-2-(2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)etilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo.

En una realización, los compuestos particulares de la invención incluyen:
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-5-cloro-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-ciclopropil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
4-((4-Oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)picolinamida;
2-((2-Aminopiridin-4-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclohexilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((9H-Purin-6-iltio)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((9H-purin-6-iltio)metil)-6-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-aminopirimidin-4-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(6-aminopirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-*o*-tolil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,4-difluorofenil)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-bencil-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-*o*-tolilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(piridin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(*S*)-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(*S*)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(*S*)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-4-amino-6-(1-(5-(difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(*S*)-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(*S*)-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
(*S*)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
4-Amino-6-(3,3,3-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo.

Ejemplos de los compuestos preferidos en esta realización son:
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se dan condiciones típicas o preferidas para los procesos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, proporciones molares de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones para los procesos, salvo indicación específica en contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica por procedimientos de optimización habituales.

Adicionalmente, como apreciarán los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sean sometidos a reacciones no deseadas. La elección dede un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores así como su introducción y eliminación han sido descritos por T. W.

Greene y G. M. Wuts, en *Protecting grupos en Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas en dicho texto.

La expresión grupo protector de amino se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en el nitrógeno amínico. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, tal como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como *terc*.butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *terc*.butildimetilsililo (TBS); y similares.

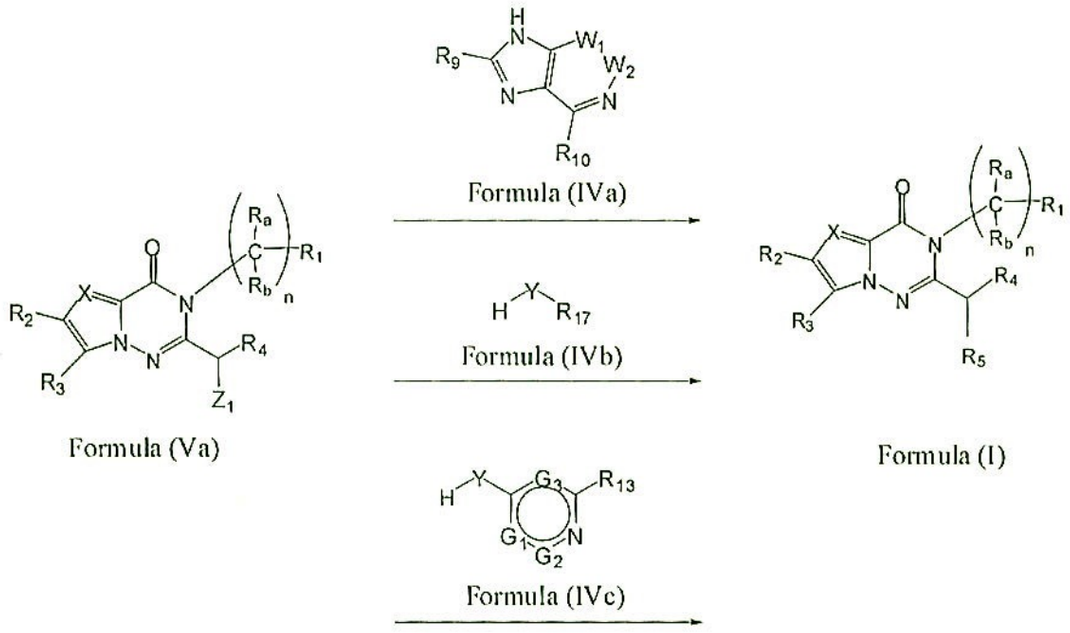
La expresión grupo protector de hidroxi se refiere a un grupo protector adecuado para evitar las reacciones no deseadas en un grupo hidroxi. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, grupos alquilo, tales como metilo, etilo y *terc*.butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoílo, tal como acetilo; grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *terc*.butildimetilsililo (TBS); y similares.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula general (I) se pueden preparar por la ruta sintética ilustrada en el Esquema 1, a partir de compuestos de Fórmula (Va), donde el grupo Z_1 representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo u otro grupo saliente adecuado tal como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato u otros grupo tales como hidroxilo, que se pueden converitr en grupos salientes adecuados por métodos clásicos descritos en la bibliografía, tales como la reacción de Mitsunobu y otros.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener directamente a partir de compuestos de Fórmula (Va) por tratamiento de (Va) con los compuestos de Fórmula (IVa), (IVb) o (IVc) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, diisopropiletilamina o hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como *terc*-butanol, *N*,*N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 160 °C, con o sin el uso de irradiación con microondas.

Cuando Z_1 es un átomo de halógeno tales como cloro, se puede convertir en otro átomo de halógeno más reactivo tal como yodo por tratamiento del compuesto que

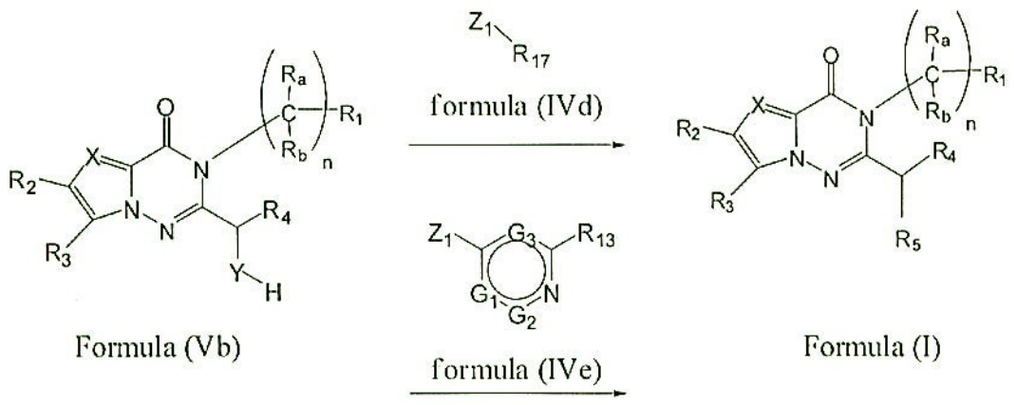
tiene el átomo de cloro con yoduro de sodio en acetona a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta reflujo.



Esquema 1

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener directamente a partir de compuestos de Fórmula (Vb), donde el grupo Y representa un grupo -NR'-, en donde R' es un átomo de hidrógeno, como se ilustra en el Esquema 2.

Así, los compuestos de Fórmula (Vb) pueden tratarse con electrófilos de Fórmula (IVd) o (IVe), donde el grupo Z_1 representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, diisopropiletilamina o hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como *terc*-butanol, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 220 °C, con o sin el uso de irradiación con microondas.



Esquema 2

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (Va) donde Z_1 es, por ejemplo, un átomo de halógeno se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (Vb) donde Y es un grupo -NR'-, en donde R' se define como antes, por tratamiento de los compuestos (Va) con una solución de amoniaco en un disolvente tal como metanol a una temperatura en el intervalo de 60 a 120 °C.

Los compuestos de Fórmula general (V), que comprende los compuestos de subfórmula (Va) y subfórmula (Vb), se pueden preparar directamente a partir de los compuestos de Fórmula (VII) como se ilustra en el Esquema 3 por tratamiento de los compuestos de Fórmula (VII) con los cloruros de ácido apropiados de Fórmula (VIII) en un disolvente tal como ácido acético a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 150°C con o sin el uso de irradiación con microondas.

En el caso particular en que Z_2 es un átomo de cloro, los compuestos de Fórmula (V) también pueden prepararse por tratamiento de los compuestos de Fórmula (VII) con 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio a una temperatura entre 50 °C y 150 °C.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (V) se pueden obtener en dos etapas a partir de compuestos de Fórmula (VII), aislando las amidas intermedias de Fórmula (VI).

Los compuestos de Fórmula (VII) se pueden transformar en amidas de Fórmula (VI) por tratamiento con ácidos carboxílicos de Fórmula (IX), donde Z_2 representa un grupo saliente de Fórmula Z_1 o un nucleófilo de Fórmula Y no protegido o protegido con

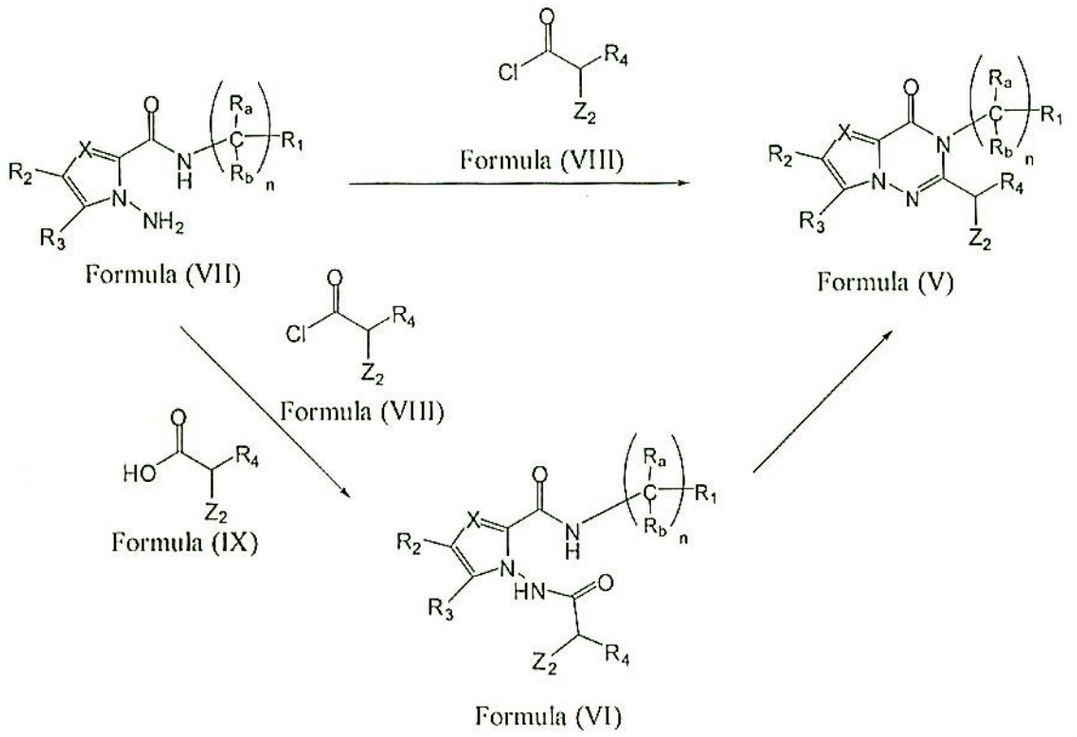
grupos protectores conocidos descritos en la literatura científica, en presencia de un agente activante por métodos y en condiciones bien descritos en la literatura científica, por ejemplo usando EDC o HATU como agente activante en un disolvente tal como tetrahidrofuranoo diclorometano o mezclas de estos disolventes a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta 80 °C.

Alternativamente, las amidas de Fórmula (VI) se pueden obtener a partir de compuestos de Fórmula (VII) por tratamiento con cloruros de ácido de Fórmula (VIII) a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como ácido acético o 1,4-dioxano o, alternativamente, en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

En una segunda etapa, los compuestos de Fórmula (VI) pueden proporcionar los compuestos de Fórmula (V) por tratamiento con oxicloruro de fósforo a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 100 °C, con o sin tratamiento posterior con una solución de una base tal como amoniaco, pirrolidina, piperidina, carbonato de potasio o metanotiolato de sodio en un disolvente tal como metanol, acetato de etilo o *N*,*N*-dimetilformamida a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C.

Alternativamente, las amidas de Fórmula (VI) pueden dar compuestos de Fórmula (V) calentando estas amidas en un disolvente tal como xileno o tolueno en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio o ácido *p*-toluenesulfónico a una temperatura entre 80 °C y 160 °C.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (VI) pueden proporcionar los compuestos de Fórmula (V) por tratamiento de los compuestos de Fórmula (VI) con el compuesto resultante del tratamiento de trifenilfosfina con bromo en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta reflujo, con o sin tratamiento posterior con una base tal como amoniaco, pirrolidina, piperidina, carbonato de potasio o metanotiolato de sodio en un disolvente tal como metanol, acetato de etilo o *N*,*N*-dimetilformamida a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C.



Esquema 3

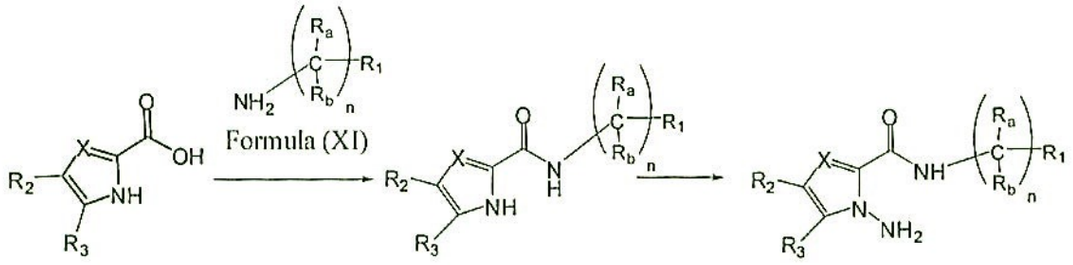
Los cloruros de ácido de Fórmula (VIII) y los ácidos carboxílicos de Fórmula (IX) pueden usarse en forma protegida para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. En estos casos, pueden usarse métodos clásicos para la separación de estos grupos protectores en la etapa adecuada de la síntesis. Numerosos grupos protectores, su introducción y su separación están descritos en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley, New York, 1999, y referencias allí citadas.

Los compuestos de Fórmula (VII) se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos de Fórmula (XII) siguiendo el esquema descrito en el Esquema 4.

Los ácidos carboxílicos (XII) se pueden activar con cualquier reactivo activante descrito en la literatura científica tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo, hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio, cloruro de 3-((etilimino)metilenamino)-N,N-dimetilpropan-1-aminio, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido y tratar con aminas de Fórmula (XI) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, si es necesario en un disolvente adecuado tal como dioxano, diclorometano, *N,N*-

dimetilformamida, acetato de etilo o tetrahidrofurano a temperaturas en el intervalo de 0 °C a reflujo para dar amidas de Fórmula (X).

Posteriormente, las amidas de Fórmula (X) pueden aminarse en el átomo de nitrógeno en posición 1 con cualquiera de los reactivos aminantes descritos en la literatura científica, tales como *O*-(mesitilensulfonil)hidroxilamina, *O*-(*p*-nitrobenzoil)-hidroxilamina, *O*-(difenil-fosfinil)-hidroxilamina, *O*-(2,4-dinitrofenil)-hidroxilamina, ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico usando una base adecuada tal como trietilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio o butil litio en un disolvente apropiado tal como *N,N'*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano a temperaturas que van desde -78 hasta 100 °C. Alternativamente, la reacción de aminación puede llevarse a cabo en un sistema bifásico usando una solución acuosa de amoniaco, hidróxido de sodio, cloruro de amonio e hipoclorito de sodio y un disolvente orgánico adecuado tal como un dialquil éter y añadiendo un catalizador de transferencia de fase tal como Aliquat 336® a temperaturas que van desde 0 °C hasta temperatura ambiente.



Esquema 4

En otra realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula general (I) se pueden preparar por la ruta sintética ilustrada en el Esquema 5, a partir de compuestos de Fórmula (XV), donde el grupo Z_1 representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo u otro grupo saliente adecuado tal como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato u otros grupo tales como hidroxilo, que se pueden converitr en grupos salientes adecuados por métodos clásicos descritos en la bibliografía, tales como la reacción de Mitsunobu y otros.

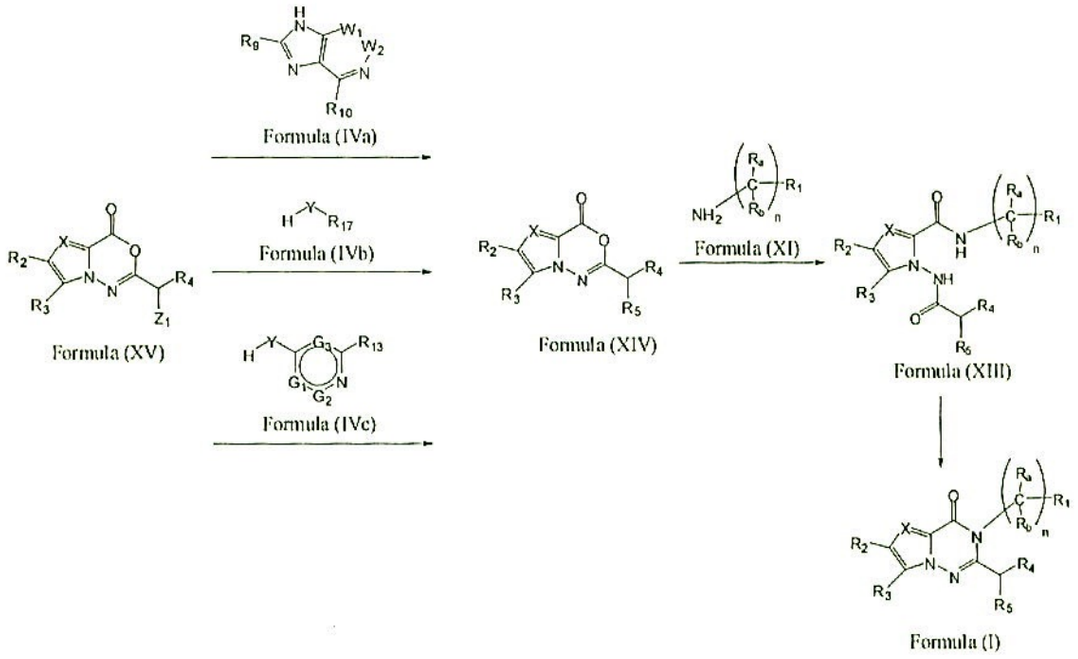
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener a partir de compuestos de Fórmula (XIV) por tratamiento de (XIV) con las correspondientes aminas de Fórmula (XI) en presencia o ausencia de una base adecuada tal como hexametildisilaziduro de sodio o un ácido de Lewis tal como trimetilo aluminio a una temperatura que va desde la

temperatura ambiente hasta 150ºC en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano. Las diamidas intermedias de Fórmula (XIII) obtenidas se sometieron seguidamente a ciclación para dar los compuestos de Fórmula (I) por tratamiento con oxicloruro de fósforo a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 100 ºC, con o sin tratamiento posterior con una solución de una base tal como amoniaco, pirrolidina, piperidina o metanotiolato de sodio en un disolvente tal como metanol, tetrahidrofurano o acetato de etilo a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 ºC.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (XIII) pueden proporcionar los compuestos de Fórmula (I) por tratamiento de los compuestos de Fórmula (XIII) con el compuesto resultante del tratamiento de trifenilfosfina con bromo en un disolvente, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta reflujo, con o sin tratamiento posterior con una base, tal como amoniaco, pirrolidina, piperidina o metanotiolato de sodio, en un disolvente tal como metanol or acetato de etilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 ºC.

Los compuestos de Fórmula (XIV) se pueden obtener directamente a partir de compuestos de Fórmula (XV) por tratamiento de (XV) con los compuestos de Fórmula (IVa), (IVb) o (IVc) en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, diisopropiletilamina o hidruro de sodio, en un disolvente apropiado, tal como *terc*-butanol, *N*,*N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 160 ºC, con o sin el uso de irradiación con microondas.

Cuando Z_1 es un átomo de halógeno tales como cloro, se puede convertir en otro átomo de halógeno más reactivo tal como yodo por tratamiento del compuesto que tiene el átomo de cloro con yoduro de sodio en acetona a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta reflujo.



Esquema 5

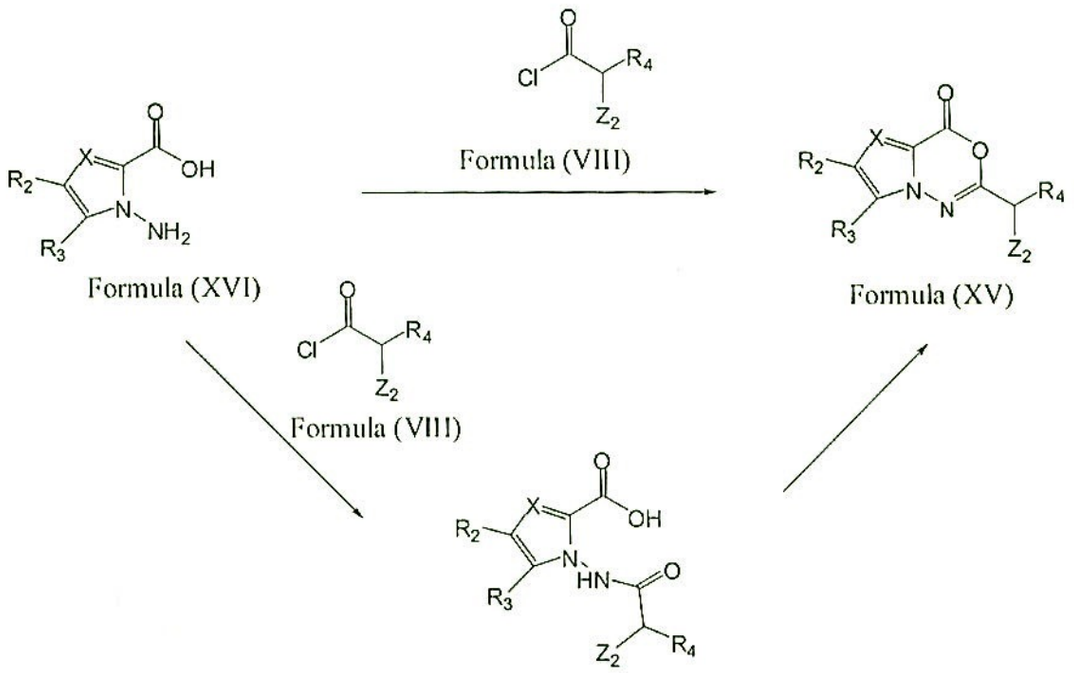
Los compuestos de Fórmula general (XV) se pueden preparar directamente a partir de los compuestos de Fórmula (XVI) como se ilustra en el Esquema 6 por tratamiento de los compuestos de Fórmula (XVI) con los cloruros de ácido apropiados de Fórmula (VIII) en un disolvente, tal como ácido acético, a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 150ºC, con o sin el uso de irradiación con microondas.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (XV) se pueden obtener en dos etapas a partir de compuestos de Fórmula (XVI), aislando las amidas intermedias de Fórmula (XVII).

Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden transformar en amidas de Fórmula (XVII) por tratamiento con cloruros de ácido de Fórmula (VIII) a una temperatura que va desde 0ºC hasta la temperatura ambiente, en un disolvente adecuado tal como ácido acético o 1,4-dioxano.

En una segunda etapa, los compuestos de Fórmula (XVII) pueden proporcionar los compuestos de Fórmula (XV) por tratamiento con oxicloruro de fósforo a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 100 ºC en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (XVII) pueden proporcionar los compuestos de Fórmula (XV) por tratamiento de los compuestos de Fórmula (XVII) con el compuesto resultante del tratamiento de trifenilfosfina con bromo en un disolvente, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta reflujo, con o sin

tratamiento posterior con una base, tal como amoniaco, pirrolidina, piperidina o metanotiolato de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como metanol, acetato de etilo or *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C.



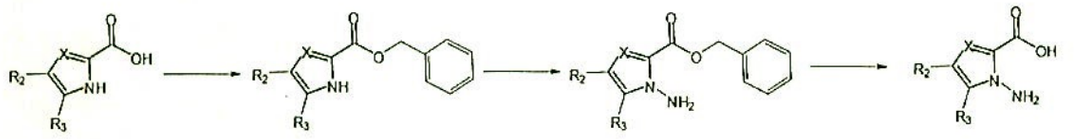
Esquema 6

Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden obtener a partir de compuestos de Fórmula (XII) como se ilustra en el Esquema 7 por tratamiento con bromuro de bencilo y una base adecuada, tal como trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetil-formamida o acetonitrilo, a temperaturas que van desde 0 hasta 60 °C siguiendo el protocolo descrito en otros textos científicos. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (XII) se pueden acoplar con alcohol bencílico activando el grupo carboxílico de (XII) a través de la formación del cloruro de ácido correspondiente o cualquier otro éster activado.

Posteriormente, los ésteres de Fórmula (XIX) pueden aminarse en el átomo de nitrógeno en posición 1 con cualquiera de los reactivos aminantes descritos en la literatura científica, tales como *O*-(mesitilensulfonil)hidroxilamina, *O*-(*p*-nitrobenzoil)-hidroxilamina, *O*-(difenil-fosfinil)-hidroxilamina, *O*-(2,4-dinitrofenil)-hidroxilamina, ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico usando una base adecuada tal como trietilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio o butil litio en un disolvente apropiado tal como *N,N'*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano a temperaturas que van desde -78

hasta 100 °C. Alternativamente, la reacción de aminación puede llevarse a cabo en un sistema bifásico usando una solución acuosa de amoniaco, hidróxido de sodio, cloruro de amonio e hipoclorito de sodio y un disolvente orgánico adecuado tal como un dialquil éter y añadiendo un catalizador de transferencia de fase tal como Aliquat 336® a temperaturas que van desde 0 °C hasta temperatura ambiente.

La preparación de los compuestos de Fórmula (XVI) se puede hacer por hidrogenólisis usando un catalizador apropiado tal como paladio al 10% sobre carbón vegetal en un disolvente adecuado tal como un alcohol alquílico en atmósfera de hidrógeno a presiones que van desde la presión atomosférica hasta 4,20 kg/cm^2 (60 psi) y a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 60°C. Alternativamente, también es posible añadir un ácido al medio de reacción tal como ácido clorhídrico para favorecer el proceso de hidrogenólisis. Also, los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden obtener por saponificación de ésteres (XVIII) usando un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente apropiado tal como agua o alcoholes alquílicos a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 100°C.



Formula (XII) Formula (XIX) Formula (XVIII) Formula (XVI)

Esquema 7

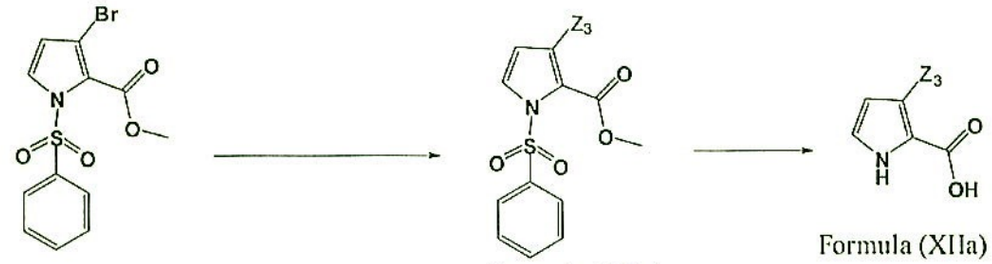
Los compuestos (XII) o bien pueden estar disponibles en el mercado o se pueden preparar por los esquemas sintéticos ilustrados en los Esquemas 8 y 9. En el caso particular en que X representa CR_6 siendo R_6 un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, un grupo alquilo saturado o insaturado C_1-C_4 los compuestos de Fórmula XIIa se pueden preparar, como se ilustra en el Esquema 8, a partir de bromopirrol de Fórmula (XXIa)[2] por acoplamiento de Suzuki o Stille con los correspondientes ácidos borónicos o compuesto de organoestaño en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0) o acetato de paladio con o sin una base apropiada tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio y en un disolvente adecuado tal como tolueno o dioxano o *N,N*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 60°C a 150°C.

En el caso particular en el que X representa CR_6, siendo R_6 un grupo trifluorometilo, el átomo de bromo del compuesto de Fórmula (XXIa) se puede convertir en un átomo de yodo por tratamiento de (XXIa) con yoduro de sodio en presencia de un catalizador tal como yoduro de cobre (I) y una amina quelante tal como *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano a una temperatura que va desde 60ºC hasta reflujo.A continuación, el tratamiento del intermedio yodado con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo o cualquier otro agente trifluorometilante usando un catalizador adecuado tal como yoduro de cobre (I) en presencia o ausencia de un agente quelante tal como hexametilfosforamida y en un disolvente apropiado tal como *N,N'*-dimetilformamida proporciona el compuesto intermedio de Fórmula (XXa).

En el caso particular en que R_6 es un grupo ciano, el átomo de bromo del compuesto de Fórmula (XXIa) se puede convertir primero en un yodo con los métodos descritos previamente o tratar directamente con dicianozinc en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfano) paladio (0) en un disolvente apropiado tal como *N,N'*-dimetilformamida a una temperatura que varía desde 60ºC hasta 150ºC o usando cianuro de cobre en un disolvente tal como piridina a temperaturas que varían desde 60ºC hasta 150ºC.

En el caso particular en que R_6 es un grupo difluorometilo, los intermedios vinílicos sintetizados por la reacción de Stille previamente descritos se pueden tratar con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente apropiado tal como diclorometano a una temperatura entre -78ºC y temperatura ambiente para dar los compuestos de Fórmula (XXa).

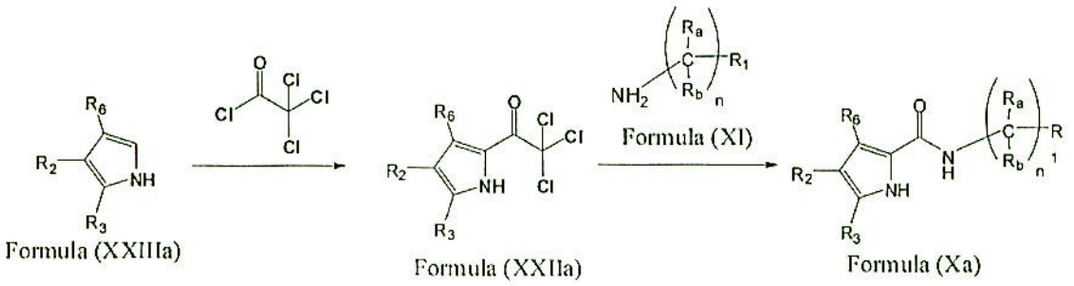
Finalmente, los compuestos de Fórmula (XIIa) se pueden obtener por escisión simultánea de los grupos sulfona y éster de los compuestos de Fórmula (XXa) por medio de una base tal como hidróxido de litio en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados tales como agua o tetrahidrofurano a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 220 ºC, con o sin el uso de irradiación con microondas. Alternativamente, la escisión de los grupos sulfona y éster de los compuestos de Fórmula (XXa) se puede hacer secuencialmente por tratamiento de compuestos (XXa) con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta reflujo y y posterior hidrólisis del grupo éster por cualquiera de los métodos bien conocidos en la bibliografía.



Formula (XXIa) Formula (XXa) Formula (XIIa)

Esquema 8

En el caso particular en que X representa CR_6 siendo R_6 hidrógeno o un grupo cicloalquilo C_3-C_7, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, y R^2 independientemente representa hidrógeno o un grupo cicloalquilo C_3-C_7, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, los compuestos Xa se pueden preparar, como se ilustra en el Esquema 9, a partir de pirroles de Fórmula (XXIIIa). Los pirroles de Fórmula (XXIIIa) pueden hacerse reaccionar con cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo en un disolvente adecuado tal como éter dietílico a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta reflujo, proporcionando las cetonas de Fórmula (XXIIa). Estos compuestos intermedios de Fórmula (XXIIa) pueden hacerse reaccionar con las correspondientes aminas de Fórmula (XI) con o sin disolvente en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 150°C para dar los compuestos de Fórmula (Xa).

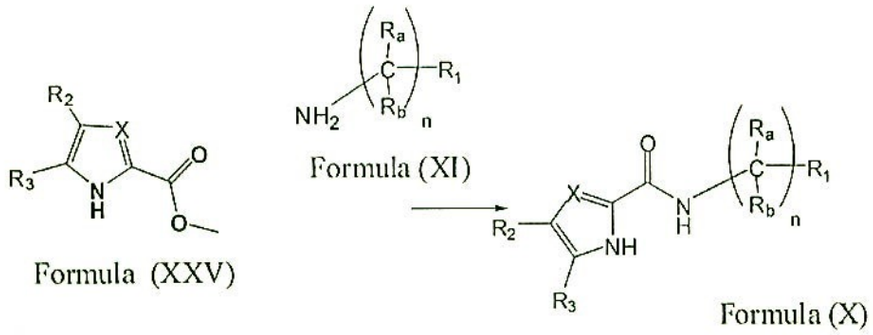


Formula (XXIIIa) Formula (XXIIa) Formula (XI) Formula (Xa)

Esquema 9

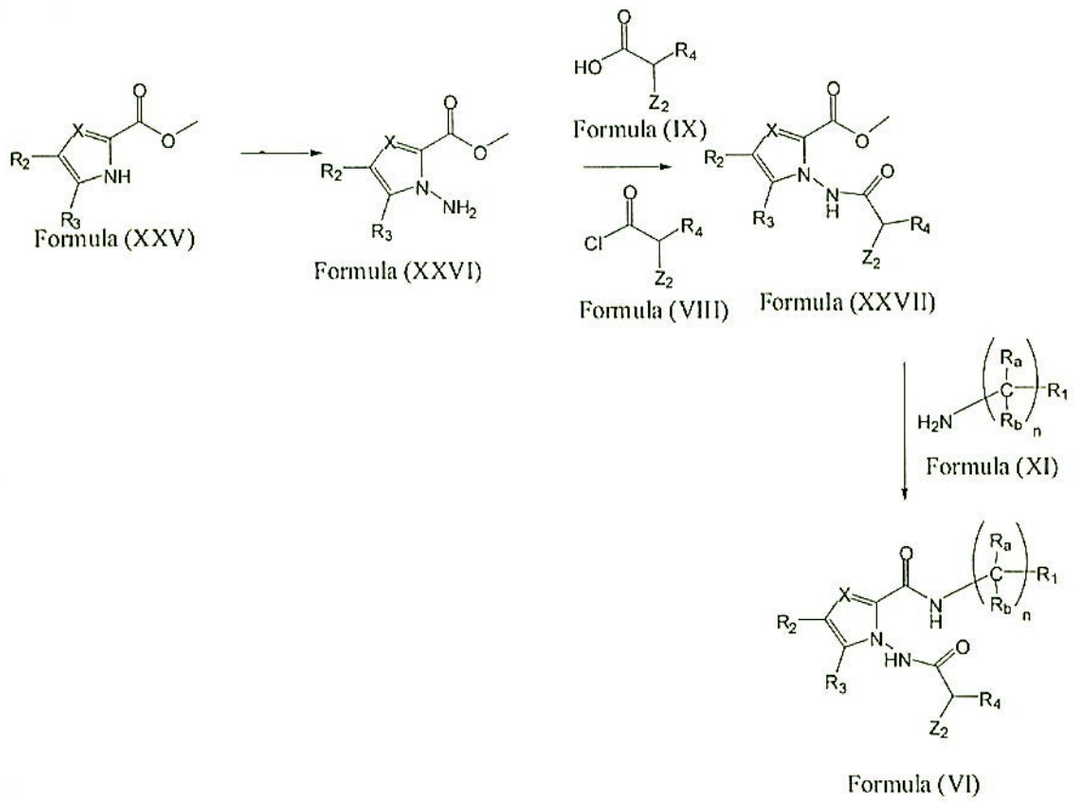
En otra realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (X) se pueden preparar por la ruta sintética ilustrada en el Esquema 10 por tratamiento de compuestos de Fórmula (XXV) con aminas de Fórmula (XI) en presencia o ausencia de un ácido de Lewis tal como trimetilo aluminio en un disolvente apropiado tal como tolueno y una temperatura que varía desde temperaturas ambientales hasta 120°C.

Los compuestos de Fórmula general (XXV) se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o preparar como se describe en la literatura científica[2]. Adicionalmente, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que el grupo NH del pirrol experimente reacciones no deseadas, tal como un grupo fenilsulfonilo.



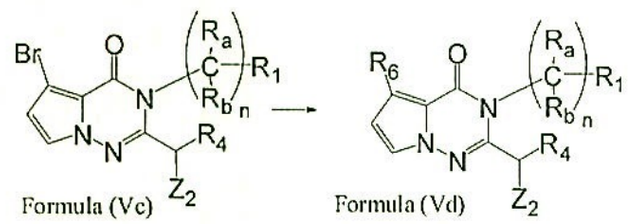
Esquema 10

Alternativamente, compuestos de Fórmula general (VI) se pueden preparar por la ruta sintética que se ilustra en el Esquema 11. Así, los compuestos de Fórmula (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (XXVII) por métodos conocidos de formación de amida como los descritos más arriba. Los compuestos de Fórmula (XXVII) se pueden preparar por los métodos de acoplamiento conocidos previamente descritos. Los compuestos de Fórmula (XXVI) se pueden obtener por aminación de compuestos de Fórmula (XXV) por los métodos ya descritos.



Esquema 11

Los compuestos de Fórmula general (V) donde X representa CR_6 siendo R_6 como se define en la reivindicación 1 también se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula (Vc) como se indica en el Esquema 12 por los métodos generales que se describen a continuación.



Esquema 12

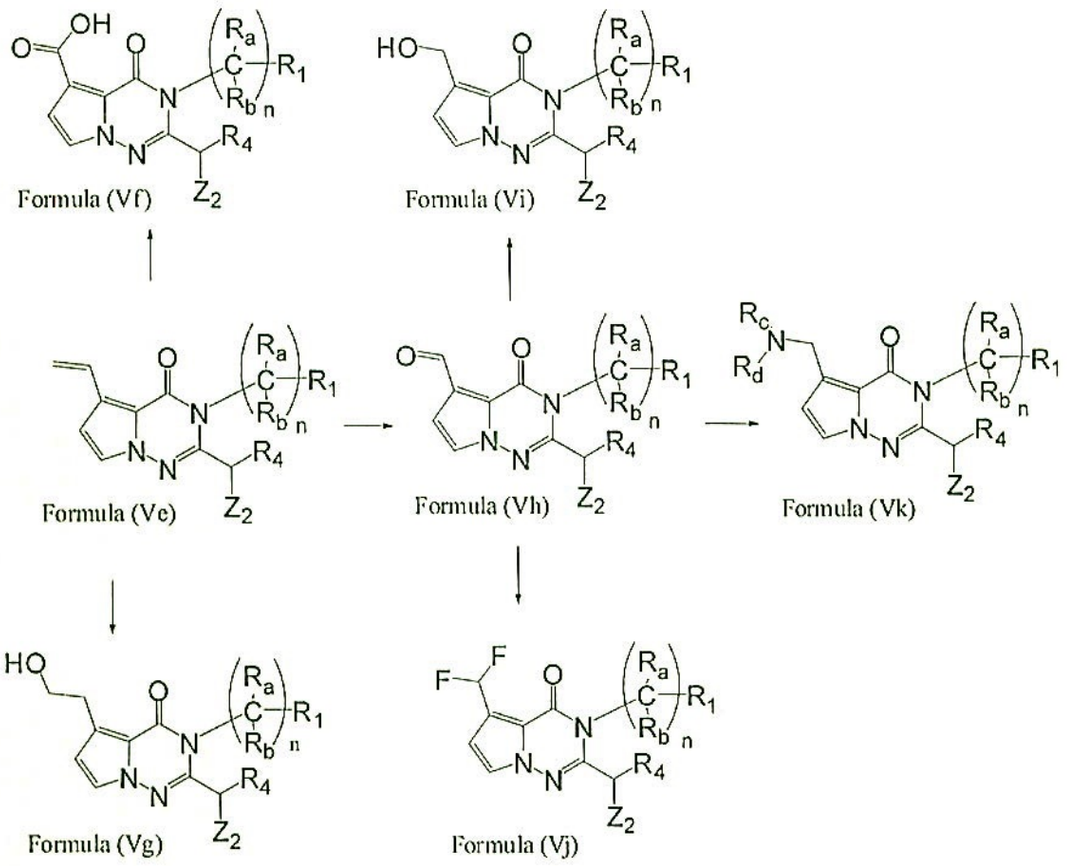
En el caso particular en que R_6 es un grupo trifluorometilo, el átomo de bromo del compuesto de Fórmula (Vc) se puede convertir primero en un yodo y seguidamente transformar en un grupo trifluorometilo siguiendo los métodos generales descritos previamente.

En el caso particular en que R_6 es un grupo ciano, el átomo de bromo del compuesto de Fórmula (Vc) se puede convertir primero en un yodo con los métodos descritos previamente o tratar directamente con dicianozinc en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfano) paladio (0) en un disolvente apropiado tal como *N,N'*-dimetilformamida a una temperatura que varía desde 60°C hasta 150°C o usando cianuro de cobre en un disolvente tal como piridina a temperaturas que varían desde 60°C hasta 150°C.

En el caso particular en que R_6 es un grupo alquilo o cicloalquilo, o un anillo aromático o heteroaromático, los compuestos de Fórmula (V) se pueden obtener por acoplamiento clásico de Suzuki o Stille con el ácido borónico o compuesto de organoestaño correspondiente en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0) o acetato de paladio con o sin una base apropiada tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio y en un disolvente adecuado tal como tolueno o dioxano o *N,N*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 60°C hasta 150°C.
Alternativamente, los anillos heteroaromáticos no comerciales se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (V) donde X es CR_6 siendo R_6 un grupo ciano o un ácido carboxílico con los métodos clásicos descritos en la literatura científica.

En el caso particular en que R_6 es un flúor, el compuesto de Fórmula (Vc) se puede tratar con un agente litiado tal como n-BuLi, en un disolvente no prótico tal como hexano y a una temperatura entre -78°C y 0°C y seguidamente tratar con una fuente adecuada de flúor tal como *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)-bencenosulfonamida a una temperatura entre -78°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula general (Vf) a (Vk) se pueden sintetizar por los métodos generales ilustrados en el Esquema 13.



Esquema 13

Los compuestos de Fórmula (Vi) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula general (Vh) con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente prótico tal como metanol a temperatura ambiente. El compuesto de Fórmula (Vi) después se puede modificar tratando aquellos compuestos con haloalcanos o ácidos carboxílicos para obtener los éteres o ésteres correspondientes.

Los compuestos de Fórmula (Vj) se pueden sintetizar por tratamiento de compuestos de Fórmula (Vh) con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente apropiado tal como diclorometano a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (Vk) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula (Vh) con una amina de Fórmula NHR_cR_d en un disolvente apropiado tal como ácido acético a temperatura ambiente y posterior adición de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de Fórmula (Vh) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula (Ve) con tetróxido de osmio y 4-metilmorfolina-4-óxido en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente obteniendo el derivado de 1,2-dihidroxietilo y después por tratamiento con peryodato de sodio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula general (Vh) se pueden preparar por ozonolisis de compuestos de Fórmula (Ve) en una mezcla de acetona y agua a temperaturas que varían desde -25ºC hasta 0ºC.

Los compuestos de Fórmula (Ve) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula (Vc) con etenil(tributil)estaño en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 60ºC hasta 150ºC.

Los compuestos de Fórmula (Vf) se pueden preparar por ozonolisis de compuestos de Fórmula (Ve) en una mezcla de disolventes tales como acetato de etilo y piridina a temperaturas que varían desde -25ºC hasta 0ºC. En el caso particular en que R_6 es un éster, los compuestos de Fórmula (Vf) se pueden tratar con el haloalcano correspondiente en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 0ºC hasta 150ºC.

En el caso particular de compuestos (Vd) donde R_6 es una amida, los compuestos se pueden obtener por tratamiento de los compuestos de Fórmula (Vf) con la amina correspondiente y con un reactivo de acoplamiento tal como hidruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 0ºC hasta 150ºC.

En el caso particular de la amida primaria, se puede obtener a partir de compuestos donde R_6 es un grupo ciano por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (Vg) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de Fórmula (Ve) con un agente hidroborante tal como 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperaturas entre -5ºC y temperatura ambiente y seguidamente por tratamiento con un reactivo oxidante tal

como peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como hidróxido de sodio a temperaturas que varían desde -5°C hasta temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (Vg) se pueden tratar con haloalcanos en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano para obtener los éteres correspodientes. En otra realización compuestos de fórmula (Vg) también se pueden tratar con ácidos carboxílicos a temperaturas que varían desde 25°C hasta 150°C para obtener los ésteres correspondientes.

En el caso particular de compuestos de Fórmula (Vd) donde R_6 es hidrógeno, los compuestos se pueden obtener alternativamente por hidrogenólisis de compuestos de Fórmula (Vc) usando un catalizador apropiado tal como 10% de paladio sobre carbóno vegetal en un disolvente adecuado tal como un alcohol alquílico en atmósfera de hidrógeno a presiones que varían desde la presión atmosférica hasta 4,20 kg/cm^2 (60 psi) y a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta 60°C.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar alternativamente a partir de compuestos de Fórmula (Vm) como se indica en el Esquema 14 usando los métodos de transformación descritos más arriba. En algunos casos particulares el átomo de bromo del compuesto de Fórmula (Vm) se puede convertir primero en un yodo de Fórmula (Vn) y posteriormente transformar siguiendo los métodos generales descritos previamente.

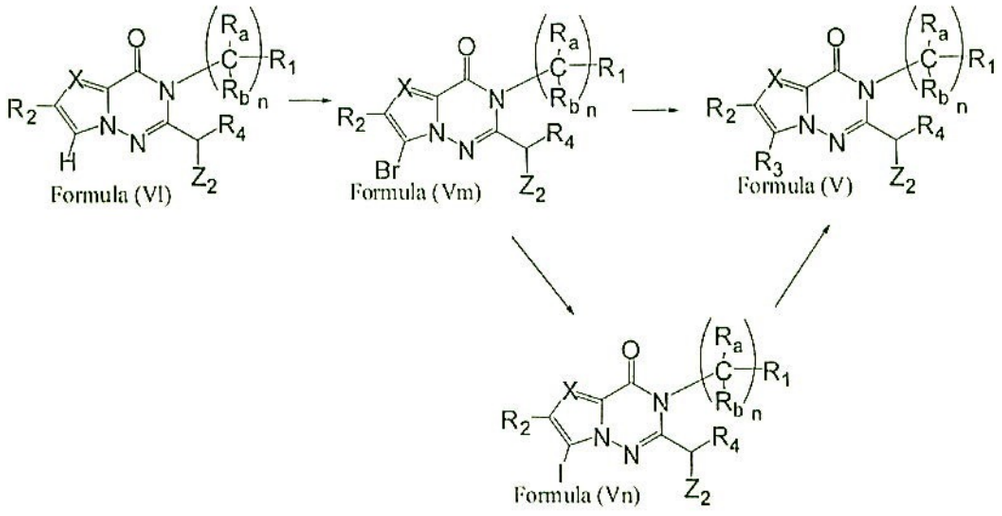


Figura 14

EJEMPLOS

Consideraciones generales

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en ellas se ilustran por los siguientes Ejemplos (1-187) (que incluyen Ejemplos de Preparaciones (Preparaciones 1-146)) y se dan con el fin de proporcionar al experto en la materia una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deberán considerarse como limitantes de los aspectos esenciales de su materia, que se ha expuesto en la parte descriptiva previa de esta memoria.

Los reactivos, materiales de partida y disolventes fueron adquiridos a proveedores comerciales y usados tal cual. Concentración o evaporación se refiere a evaporación a vacío usando un evaporador rotatorio Büchi.

Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema disolvente indicado. Las purificaciones en fase inversa se hicieron en un sistema de purificación automático Biotage SP1® equipado con una columna C18 y usando un gradiente de agua-acetonitrilo/MeOH (1:1) (0,1% v/v de formiato de amonio ambas fases) de 0% a 100% de acetonitrilo/MeOH (1:1) en 40 volúmenes de columna. Se recogieron las fracciones apropiadas y los disolventes se evaporaron a presión reducida y/o se liofilizaron.

Las HPLC-MS preparativas se realizaron en un instrumento Waters equipado con un inyector/colector 2767,una bomba de gradiente binario 2525, un detecror 2996 PDA, una bomba 515 como una bomba de aporte y un detector ZQ4000 para el espectrómetro de masas o en un instrumento Agilent de la serie 1200 acoplado a un detector Agilent 6120 para el espectrómetro de masas. Ambos sistemas estaban equipados con una columna Symmetry Prep C_{18} (19 x 300 mm, 7 µm) o una columna XBridge Prep C_{18} (19 x 100 mm, 5 µm). La fase móvil era ácido fórmico (0,4 ml), amoniaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,5 ml), amoniaco (0,125 ml) y agua (1000 ml) (A), los gradientes usados se especifican en cada caso particular. El caudal fue 20 mL/min.

La determinación de la pureza e identificación MS se realizó en un sistema Waters 2795 acoplado a un detector de haz de diodos 2996 y a un detector Waters ZQ para el espectrómetro de masas o en un sistema Waters Acquity UPLC acoplado a un detector SQD para el espectrómetro de masas. El volumen de inyección fue 5 microlitros en la HPLC y 0,5 microlitros en la UPLC. Los cromatogramas se procesaron a 210 nM o 254 nM. Los espectros de masas de los cromatogramas fueron adquiridos usando ionización por electropulverización positiva y negativa. La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 mL), amoniaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL) (B) y ácido fórmico (0,5 mL), amoniaco (0,125 mL) y agua (1000 mL) (A) y se usó un gradiente de 0 a 95% de B. Columnas: HPLC: Waters Symmetry (2,1x50mm, 3,5 mm); UPLC: ACQUITY UPLC BEH C-18 (2,1x50mm, 1,7 mm)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini-2000 que funciona a una frecuencia de 300MHz para los espectros de ^1H o en un Varian Mercury plus que funciona a una frecuencia de 400MHz para el espectro ^1H. Las muestras se disolvieron en el disolvente deuterado especificado. Se uso tetrametilsilano como referencia.

Abreviaturas:

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
d	Doblete

dd	Doble doblete
td	Triple doblete
a	Ancho
q	Cuartete
t	Triplete
m	Multiplete
LRMS	Espectrometría de masas de baja resolución
h	hora
min	minutos
NMM	N-metilmorfolina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DCM	diclorometano, cloruro de metileno
AcOEt	acetato de etilo
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC·HCl	cloruro de 3-((etilimino)metilenamino)-N,N-dimetilpropan-1-aminio
THF	tetrahidrofurano
DIEA	diisopropiletilamina
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol, hidrato
MeOH	metanol
$DPPONH_2$	Amida *P*,*P*-difenilfosfínica
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0)
HMPA	hexametilfosforamida
Celite®	tierra de diatomeas
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
T3P®	2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilo uronio

PREPARACIÓN 1

1-Amino-3-cloro-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Cloro-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

Una suspensión del ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico[1] (1,2 g, 8,3 mmol) en cloruro de tionilo (6 mL) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Al final de este periodo, la

materia volátil se separó por destilación a presión reducida co-evaporando con tetrahidrofurano un par de veces. El residuo obtenido después de la evaporación se disolvió en una pequeña cantidad de dioxano y se añadió a una solución de *o*-toluidina (1,33 g, 12,4 mmol) y DIEA (4,32 mL, 25 mmol) en 70 mL de 1,4-dioxano seco a 0°C. Una vez terminada la adición, la mezcla bruta de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Seguidamente, este producto bruto se evaporó a vacío y el residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de carbonato de sodio, agua, ácido clorhídrico 2N, agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio, Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar un residuo que se trituró con hexano proporcionando 950mg (88% de rendimiento) de un sólido después de la filtración.

LRMS (m/z): 235 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-3-cloro-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

En un matraz de tres bocas y 100 ml de capacidad, se pusieron 11 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio, 4,1 mL de una solución de hidróxido de amonio al 28%, 1,23 g de cloruro de amonio y 0,12 mL de Aliquat 336. A continuación, se añadió una solución de 3-cloro-*N*-o-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida (0,9 g, 3,84 mmol) en 30 mL de éter dietílico y 30 mL de metilo terc-butil éter y se puso a 0°C proporcionando una suspensión. Sobre esta suspensión, se añadió gota a gota una solución acuosa al 10% de hipoclorito de sodio (26 mL) con agitación vigorosa manteniendo la temperatura durante 20 min más. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h más, produciendo el consumo del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción bruta se diluyó con acetato de etilo hasta que dejó de observarse material suspendido. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 25% de tiosulfato de sodio, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar un residuo que se trituró con hexano para producir un sólido (870 mg, 86% de rendimiento) después de la filtración.

LRMS (m/z): 250 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 11,05 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).

PREPARACIÓN 2

5-Cloro-2-(clorometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una suspensión de 1-amino-3-cloro-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (0,56 g, 2,24 mmol) en ácido acético glacial (19 mL) se añadieron 0,93 mL (11,7 mmol) de cloruro de cloroacetilo dando una solución. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas para producir el compuesto deseado. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo precipitando un sólido que se recogió por filtración y se lavó con más agua. Este sólido se recogió con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y agua, se secó y se evaporó a vacío para dar 650 mg (89% de rendimiento) de 3-cloro-1-(2-cloroacetamido)-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida como un sólido.

Este compuesto intermedio se disolvió en tolueno (40 mL) y se añadieron 50 mg de p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) calentando la reacción a reflujo con un Dean-Stark para separar el agua del medio de reacción. Después de 40 horas, el material de partida había desaparecido y después, la reacción se trabajó enfriándola a temperatura ambiente y añadiendo acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y salmuera y se secó (Na_2SO_4). La separación de la materia volátil a vacío produjo un residuo de 580 mg del producto deseado (85% de rendimiento).

LRMS (m/z): 308 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,48 – 7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).

PREPARACIÓN 3

2-(Aminometil)-5-cloro-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Una solución de la 5-cloro-2-(clorometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona de partida (200 mg, 0,65 mmol) en una solución metanólica de amoniaco 7M se calentó a 85°C con agitación en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. Al final de este periodo, la materia volátil se separó a vacío y el residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 4% de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad dando 140 mg de un residuo correspondiente al compuesto del título de la preparación (76% de rendimiento).

LRMS (m/z): 289 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 4

Ácido 3-ciclopropil-1H-pirrol-2-carboxílico

a) 3-Ciclopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

En un matraz Schlenk, una mezcla de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de de metilo[2] (1,45 g, 4,2 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,09 g, 12,6 mmol) y carbonato de potasio (1,75 g, 12,7 mmol) se suspendió en tolueno y se eliminó el gas del sistema haciendo 3 ciclos de vacíoAr. A continuación, se añadió tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) como un sólido y se hicieron 3 nuevos ciclos de vacíoAr agitando la reacción a 100ºC durante una noche. Al final de este periodo, se había consumido el material de partida y la reacción se sometió a tratamiento posterior vertiendo el producto bruto sobre agua y extrayendo la mezcla resultante con acetato de etilo (3x50 mL). La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/acetato de etilo). Después de la purificación, se obtuvieron 976 mg del compuesto del título (76% de rendimiento).

LRMS (m/z): 306 $(M+1)^+$.

b) Ácido 3-ciclopropil-1H-pirrol-2-carboxílico

A una suspensión del 3-ciclopropil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de partida (0,9 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (4,6 mL) y agua (2,3 mL) se añadió hidróxido de litio (0,29 g, 12 mmol) y esta mezcla se calentó hasta 100ºC en un vial de microondas durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y esta fase acuosa se lavó con éter dietílico (2x). A continuación, la capa acuosa se aciduló hasta pH=3 por adición de ácido fosfórico sólido y se extrajo con acetato de etilo (3x). La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar 370 mg del compuesto del título.

LRMS (m/z): 150 $(M-1)^-$.

PREPARACIÓN 5

1-Amino-3-ciclopropil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Ciclopropil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una suspensión de ácido 3-ciclopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0,33 mmol) en diclorometano seco (0,4 mL) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (0,04 mL, 0,37 mmol) en 0,3 mL de diclorometano a temperatura ambiente y 3 gotas de *N,N*-

dimetilformamida. Después de 1,5 h a esta temperatura, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se redisolvió en diclorometano (1 mL). A esta solución se añadió una solución de *o*-toluidina en diclorometano (0,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se trató posteriormente diluyéndola con diclorometano y lavándola con bicarbonato de sodio (2x) y salmuera. La fase orgánnica se secó y concentró para dar 74 mg del compuesto del título (88% de rendimiento).

LRMS (m/z): 241 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-3-ciclopropil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de 3-ciclopropil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida (106 mg, 0,44 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 113 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 256 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 6

2-(Clorometil)-5-ciclopropil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-amino-3-ciclopropil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida (130 mg, 0,4 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2c para dar 107 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 314 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 7

1-Amino-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) *N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

15,0 g (135 mmol) de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (adquirido de Aldrich®, con número de catálogo P7,360-9) se suspendieron en una mezcla de DMF (1,2 mL) y diclorometano (150 mL). A esta solución, se añadieron gota a gota 18 mL (207 mmol) de cloruro de oxalilo en diclorometano (105 mL) durante 30 minutos. La reacción se agitó durante dos horas y después se concentró a presión reducida hasta sequedad. El aceite negro residual se redisolvió en diclorometano (150 mL) y se añadió gota a gota una solución de 15,9 g (148 mmol) de *o*-toluidina en diclorometano (16 mL). La reacción se agitó durante una noche y después la solución se lavó con una solución

acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (30% de AcOEt en hexano) para dar 15,45 g (100% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 201 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

Se preparó a partir de 14,25 g (71,2 mmol) de *N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1b. El producto bruto se suspendió en diisopropil éter y se sonicó y el sólido se recogió por filtración y se lavó con dietil éter para dar 10,04 g (66% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 216 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 3H), 6,05 (dd, J = 4,2, 2,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).

PREPARACIÓN 8

2-(Clorometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadieron 9,5 mL (119 mmol) de cloruro de 2-cloroacetilo a una suspensión de 5,14 g (23,9 mmol) de 1-amino-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida en 188 mL de ácido acético glacial, y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se secó y se concentró a vacío. Se obtuvieron 4,99 g (65% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 274 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,66-7,83 (m, 1H), 7,29 – 7,60 (m, 4H), 7,05 (d, J = 4,30 Hz, 1H), 6,59 – 6,78 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 10,55 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).

PREPARACIÓN 9

2-(Aminometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Una solución de 450 mg (1,64 mmol) de 2-(clorometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona en 20 mL de una solución 7M de amoniaco en metanol se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche y después se enfrió hasta la

temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar 491 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 255 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 4 H), 7,03 (d, J = 3,91 Hz, 1 H), 6,42 - 6,97 (m, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

PREPARACIÓN 10

1-Amino-*N*-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) *N*-Ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxamida

La mezcla de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 20 mmol) y ciclohexilamina (13,8 mL, 120 mmol) se calentó a 160ºC en un tubo cerrado herméticamentedurante una noche con agitación. Al día siguiente, se separó la materia volátil a presión reducida y el residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó con agua, agua acidulada (pH=1) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar 1,88 g de un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 0,88 g del compuesto del título (23% de rendimiento).

LRMS (m/z): 193 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de *N*-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxamida (880 mg, 4,6 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 700 mg (74% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 208 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 6,61 (dd, *J* = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,91 (dd, J = 4,2, 2,6 Hz, 1H), 3,80 – 3,64 (m, 1H), 1,87 – 1,48 (m, 5H), 1,39 – 1,20 (m, 5H).

PREPARACIÓN 11

2-(Clorometil)-3-ciclohexilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 1-amino-*N*-ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxamida (160 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron 77 µL (0,97 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla de reacción se agitó a 100ºC durante 1 h. A continuación, la mezcla se

concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en oxicloruro de fósforo (3 mL) y se calentó a 50°C con agitación durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción enfriada se vertió lentamente en una solución acuosa de carbonato de potasio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua (2x), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 120 mg de un residuo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LRMS (m/z): 266 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 12

Ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvieron 2,0 g (14,37 mmol) de 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (adquirido de Otava Chemicals®, con número de catálogo 1056278) en 50 mL de metanol y se añadieron 21,5 mL de una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después a 60 °C durante 20 horas. Después, el metanol se evaporó a vacío y la solución acuosa resultante se neutralizó con 21,5 mL de una solución 2N de ácido clorhídrico. El producto se extrajo con una mezcla 95:5 de cloroformo/metanol y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. Se obtuvieron 1,38 g (77% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido pardo.

LRMS (m/z): 126 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,02 – 5,93 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).

PREPARACIÓN 13

1-Amino-3-metil-N-o-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Metil-N-o-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

Se disolvieron 2,0 g (15,98 mmol) de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en 50 mL de diclorometano. Se añadieron 5,60 mL (63,9 mmol) de cloruro de oxalilo, seguidos de 5 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporaron los disolventes. El residuo aceitoso negro se disolvió en 50 mL de diclorometano y se añadieron 6,85 g (63,9 mmol) de *o*-toluidina gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea

(diclorometano a diclorometano/metanol 95:5) y después se trituró en diisopropil éter para dar 2,97 g (87% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón.

LRMS (m/z): 215 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-3-metil-N-o-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

Se disolvió 3-metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida (1,5 g, 7,00 mmol) en 60 mL de DMF. Se añadieron 294 mg (7,35 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (1,658 g, 7,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó for 30 minutos. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (0 a 50% de heptano/AcOEt) para dar 1,17 g (73% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 230 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 14

2-(Clorometil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se disolvieron 140 mg (0,61 mmol) de 1-amino-3-metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida en 3 mL de ácido acético. Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,245 mL, 3,05 mmol) bajo agitación enérgica y, después, la mezcla se reacción se calentó a 120 ºC durante 30 minutos. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua/hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (0 a 40% de heptano/acetato de etilo) para dar 125 mg (71% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 288 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 15

2,2,2-Tricloro-1-(4-metil-1H-pirrol-2-il)etanona

A una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (5,05 mL, 45,3 mmol) en éter dietílico seco (12 mL) se añadió lentamente una solución de 3-metil-1H-pirrol (3,15 g, 39,37 mmol) en 30 mL de éter dietílico seco durante 1 h 15 min. Una vez terminada la

adición, la mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora y 30 minutos más. A continuación, se añadió más éter dietílico y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio para neutralizar el medio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/diclorometano) para dar 4,7 g del compuesto del título (55% de rendimiento).

LRMS (m/z): 224 $(M-1)^-$.

PREPARACIÓN 16

1-Amino-4-metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) 4-Metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

Una solución de 2,2,2-tricloro-1-(4-metil-1H-pirrol-2-il)etanona (2 g, 8,8 mmol) en una mezcla de *o*-toluidina (1,76 mL, 16,5 mmol) y trietilamina (2,1 mL, 15,07 mmol) en argón se calentó a 80°C con agitación durante 75 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad dando un residuo que se trató con hexano y el sólido resultante se recogió por filtración para dar 848 mg del compuesto del título (45% de rendimiento).

LRMS (m/z): 215 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-4-metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 4-metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida (845 mg, 3,9 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 516 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 230 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 17

2-(Clorometil)-6-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se disolvieron 465 mg (2,03 mmol) de 1-amino-4-metil-*N*-*o*-tolil-1H-pirrol-2-carboxamida en 10 mL de ácido acético y se añadieron 759 µL (9,53 mmol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

evaporó a vacío. Se obtuvieron 660 mg (69% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido beis.

LRMS (m/z): 288 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 18

1-Amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida

a) *N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida

Se preparó siguiendo el método experimental descrito en la preparación 1a partiendo de 10,0 g (90,0 mmol) de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (adquirido de Aldrich®, con número de catálogo P7,360-9) y 9,22 g (99,0 mmol) de anilina. Se obtuvieron 13,0 g (78% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido pardo.

LRMS (m/z): 187 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 12,9 g (69,8 mmol) de *N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1b. Se obtuvieron 10,3 g (73% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido pardo.

LRMS (m/z): 202 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,74 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 4,2, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,02 (dd, J = 4,2, 2,7 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 19

2-(1-Cloroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadieron 2,50 mL (25,75 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoíloa una solución de 1-amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida en ácido acético glacial y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se concentró a vacío y el ácido acético resultante se co-evaporó con ciclohexano. Se añadieron 20 mL (218 mmol) de oxicloruro de fósforo al residuo obtenido y la solución resultante se calentó a 125 °C. Después de 10 horas se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa sobre-saturada y fría de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases

orgánicas se recogieron juntas y se lavaron con salmuera y después se concentraron a vacío. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de hexano y acetato de etilo (10:1), se filtró a través de sílice y se concentró a vacío. Este residuo se disolvió en 4 mL de una solución 7M de amoniaco en metanol y después se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener 75 mg (6% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 274 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 20

(*S*)-2-(1-Aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-Oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

2,0 g (9,94 mmol) de 1-amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida, 2,45 g (12,05 mmol) de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (adquirido de Aldrich®, con número de catálogo 15533) y 1,90 g (12,24 mmol) de EDC·HCl se disolvieron en una mezcla de 90 mL de THF y 30 mL de diclorometano. La solución resultante se calentó a 55 °C durante una noche. Después, se evaporaron los disolventes y el residuo bruto se recogió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. El sólido obtenido se trituró en éter dietílico para dar 2,47 g (64% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

b) (*S*)-2-(1-Aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se suspendió 1,0 g (2,59 mmol) de 1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en 13 mL de oxicloruro de fósforo y se calentó a 80 °C durante 6 horas. Después, el reactivo en exceso se separó a vacío y el residuo se recogió en AcOEt y se trató con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporó el disolvente para dar 1,2 g de un aceite negro. Este intermedio se purificó por cromatografía instantánea (0-100% de AcOEt en hexano) para dar 421 mg de un jarabe amarillo que se trató con 50 mL de una solución metanólica 7M de amoniaco a 80 °C en un recipiente cerrado. Después se evaporó el disolvente y el producto final se

purificó por cromatografía instantánea (0-100% AcOEt en hexano) para dar 125 mg (11% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 269 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 7,71 – 7,37 (m, 5H), 6,94 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 7,5, 5,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,64 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 21

2-(1-Aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-Oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 20a a partir de 1,50 g (7,45 mmol) de 1-amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida y 1,82 g (8,95 mmol) de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico racémico (adquirido de ABCR, con número de catálogo AB154485). Después de recristalizar el producto bruto en dietil éter, se obtuvieron 2,43 g (84% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

b) 2-(1-Aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se suspendió 1,0 g (2,59 mmol) de 1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo en 16 mL de oxicloruro de fósforo y se calentó a 80 °C durante 6 horas. Después, la mezcla se evaporó hasta sequedad a vacío y el residuo se recogió en cloroformo y se trató con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporó el disolvente. Este intermedio se trató con una solución de 0,72 g (5,18 mmol) de carbonato de potasio en DMF a 60 °C durante 2,5 horas. Después, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 0% hasta 100%) para obtener el compuesto del título (70 mg, 10% de rendimiento) como un sólido.

LRMS (m/z): 269 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 22

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-Oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo

Se disolvieron 2,00 g (9,94 mmol) de 1-amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida en 50 mL de DMF. A esta solución, se añadieron 2,07 g (10,94 mmol) de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (adquirido de Aldrich®, con número de catálogo 13,451-1) y 2,10 g (10,95 mmol) de EDC·HCl y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se evaporó el disolvente a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía instantánea (0-5% de metanol en diclorometano). Se obtuvieron 2,21 g (60% de rendimiento) del como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 2,9, 1,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 4,2, 2,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

b) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se trataron 2,21 g (5,93 mmol) de 1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo con 27 mL de oxicloruro de fósforo a 80 °C durante 6 horas y después se evaporó a vacío hasta que se formó un sólido oscuro. Este residuo se disolvió con cloroformo y después se trató con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se separaron las dos capas y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a vacío. Después, el residuo se trató en un recipiente cerrado herméticamente con 30 mL de una solución metanólica 7M de amoniaco a 80 °C durante una noche. Después se evaporó el disolvente y el producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% hasta 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (350 mg, 23%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 255 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 3,67 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 23

1-Amino-3-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se preparó siguiendo el método experimental descrito en la preparación 1a partiendo de 1,38 g (11,3 mmol) de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico y 1,13 g (12,13 mmol) de anilina. Después de purificar por cromatografía instantánea (0-40% de AcOEt en hexano), se obtuvieron 1,08 g (49% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 202 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-3-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir 1,08 g (5,39 mmol) de 3-metil-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1b. Se obtuvieron 1,16 g (47% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido.

LRMS (m/z): 216 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9,24 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7.14 – 7,06 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

PREPARACIÓN 24

2-(1-Cloroetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 1,13 g (5,25 mmol) de 1-amino-3-metil-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida en 45 mL de ácido acético, se añadieron 2,54 mL (26,21 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoílo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después el disolvente se separó a vacío. El aceite oscuro residual se trató con 20 mL de oxicloruro de fósforo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y después se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo resultante se redisolvió en diclorometano y la solución orgánica se trató con una solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó enérgicamente hasta que cesó el desprendimiento de gas y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El aceite oscuro resultante se trató con 40 mL de una solución 7M de amoniaco en metanol en un recipiente cerrado a 60 °C durante una noche. Después la solución se evaporó hasta sequedad y el producto se purificó por cromatografía instantánea (0-5% de metanol en diclorometano) para dar 0,28 g (18% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 288 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 25

2-(1-Yodoetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se disolvieron 276 mg (0,96 mmol) de 2-(1-cloroetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona en 10 mL de acetona y se añadieron 287 mg (1,91 mmol) de yoduro de sodio. La reacción se agitó a 65 °C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 340mg (rendimiento=94%) del producto del título en forma de sólido pardusco.

LRMS (m/z): 380 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,41 – 6,32 (m, 1H), 4,49 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 26

1-(Fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una solución de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de de metilo[2] (2,0 g, 5,8 mmol), yoduro de sodio (3,5 g, 23 mmol), *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (0,83 g, 5,84 mmol) y yoduro de cobre (0,55 g, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (23 mL) se agitó a reflujo durante 3 días. Al final de este periodo, se dejó que el producto bruto alcanzara la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad, se suspendió en 80 mL de HCl 1N y

se extrajo con acetato de etilo (3x). La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Mg_2SO_4) y se concentró para dar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/acetato de etilo). La concentración de las fracciones que contenían el compuesto produjo 1,72 g (50%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 392 $(M+1)^+$.

b) 1-(Fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

En un matraz Schlenk se pusieron 3-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,44 g, 6,24 mmol) y yoduro de cobre (1,46 g, 7,7 mmol) y se consolidó una atmósfera inerte haciendo 3 ciclos de vacíoAr. Posteriormente, se añadieron dimetilo formamida (44 mL) como disolvente, hexametilfosforamida (HMPA) (5,4 mL, 31 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (3,9 mL, 30,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 24 horas. Cuando se hubo consumido el material de partida, el producto bruto se vertió en una cantidad abundante de hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La mezcla orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar 2,58 g de un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/etil éter). La concentración de las fracciones que contenían el compuesto produjo 370 mg (18%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 334 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

PREPARACIÓN 27

1-Amino-*N*-o-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida

a) 1-(Fenilsulfonil)-*N*-*o*-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida

En un matraz con fondo redondo y 3 bocas, se disolvió *o*-toluidina (0,53 g, 5 mmol) en 15 mL de tolueno en atmósfera inerte. A esta solución se añadió trimetilo aluminio (2,5 mL, 5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución de 1-(fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (207 mg, 0,62 mmol) en 15 mL de tolueno y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante una noche. A continuación, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadieron 2-3 mL de agua para hidrolizar el

trimetilo aluminio que no había reaccionado y se añadió una solución acuosa 0,5M de tartrato disódico dihidratado agitando durante un rato. A continuación, se separaron las dos capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con esa misma solución acuosa 0,5M de tartrato disódico dihidratado (25 mL), agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar 560 mg de un residuo que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

LRMS (m/z): 409 $(M+1)^+$.

b) *N*-*o*-tolil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

A una solución de 1-(fenilsulfonil)-*N*-*o*-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (560 mg de material crudo) en 12 mL de metanol se añadieron 2 mL de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al final de este periodo, no se detectó material de partida y la reacción se trabajó de la siguiente manera: se evaporó metanol y se añadió agua alcalinizando la mezcla con solución acuosa saturada de carbonato de potasio. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad proporcionando un residuo rojizo. Este residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/etil éter). La concentración de las fracciones que contenían el compuesto produjo 120 mg (50%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 269 $(M+1)^+$.

c) 1-Amino-*N*-o-tolil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de *N*-*o*-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (120 mg, 0,35 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 44 mg (31% de pureza, 14% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 284 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 28

2-(Clorometil)-3-*o*-tolil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-amino-*N*-*o*-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (44 mg, 31% de pureza, 0,05 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2 para dar 2 mg (67% de pureza, 8% de

rendimiento) del compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

LRMS (m/z): 342 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 29

Ácido 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico

a) 3-Cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

A una solución de ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (15 g, 0,1 mol) en *N,N*-dimetilformamida (300 mL) y trietilamina (72 mL, 0,52 mmol) en atmósfera de argón se añadió bromuro de bencilo (61 mL, 0,52 mmol) a 0-5ºC y la reacción se agitó mecánicamente durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x250 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con más solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4%, agua y salmuera, y se secaron (sulfato de magnesio, $MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 21,4 g de un residuo correspondiente al compuesto del título (88% de rendimiento).

LRMS (m/z): 236 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (21,3 g, 0,09 mol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 22,19 g (92% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 251 $(M+1)^+$.

c) Ácido 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución de 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (20,56 g, 0,08 mol) en metanol (205 mL) se añadieron 32,1 mL de una solución metanólica 3M de HCl (0,1 mol) y 7,7 g (0,07 mol) de paladio al 10% sobre carbón vegetal y esta mezcla se sometió a hidrogenación en un aparato Parr que trabajaba a 1,75 kg/cm^2 (25 psi) y temperatura ambiente durante 20,56 horas. Al final de este periodo, la reacción se detuvo filtrando el catalizador de paladio a través de un lecho de Celite® y el filtrado se

concentró a vacío para dar un sólido marrón claro que se maceró con 40 mL de éter dietílico. Este sólido se recogió por filtración y se lavó con éter de petróleo para dar 13,32 g del compuesto del título con una pureza de 55% (59% de rendimiento) siendo el compuesto diaholgenado la principal impureza. No se hizo ninguna purificación adicional antes de la siguiente etapa.

LRMS (m/z): 159 $(M-1)^-$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 7,51 (s, 2H), 7,05 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 30

5-Cloro-2-(yodometil)-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-4-ona

a) Ácido 3-cloro-1-(2-cloroacetamido)-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución de ácido 1-amino-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (12,51 g, 55% de pureza, 0,04 mol) en 500 mL de ácido acético glacial se añadieron en argón 17 mL de cloruro de cloroacetilo (0,21 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x400 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío dando un aceite oscuro que se cristalizó en una mezcla 1/1 de éter dietílico/éter de petróleo. La filtración del sólido obtenido proporcionó 7,28 g de un sólido blanco correspondiente al compuesto del título (61% de rendimiento, 85% de pureza). Este sólido se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LRMS (m/z): 237 $(M+1)^+$.

b) 5-Cloro-2-(clorometil)-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-4-ona

A una solución de ácido 3-cloro-1-(2-cloroacetamido)-1H-pirrol-2-carboxílico (7,22 g, 25,9 mmol) en 110 mL de 1,4-dioxano se añadió oxicloruro de fósforo (23,6 mL, 259mmol) disuelto en 35 mL de 1,4-dioxano a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se vertió en 500 mL de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con acetato de etilo (2x400 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con más solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4%, agua y salmuera, y se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 6,97 g de un aceite oscuro que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice

(hexano/acetato de etilo). Después de la purificación se obtuvieron 2,85 g del compuesto del título (57% de rendimiento).

LRMS (m/z): 219 $(M+1)^+$.

c) 5-Cloro-2-(yodometil)-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-4-ona

A una solución de 5-cloro-2-(clorometil)-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-4-ona (2,87 g, 13,1 mmol) en 57 mL de acetona seca en atmósfera inerte se añadieron 3,93 g (26,2 mmol) de yoduro de sodio y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla 1/1 de agua/salmuera (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (2x 75 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar 3,95 g del compuesto del título (95% de rendimiento).

LRMS (m/z): 311 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H).

PREPARACIÓN 31

9-((5-Cloro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)me-til)-9H-purin-6-ilimidodicarbonato de di-terc-butilo

A una solución de 5-cloro-2-(yodometil)-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-4-ona (0,93 g, 3 mmol) en 18,6 mL de *N,N*-dimetilformamida seca en atmósfera de argón se añadieron 9H-purin9-ilimidodicarbonato di-terc-butilo (1,41 g, 4,2 mmol) y bicarbonato de sodio (0,35 g, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con acetato de etilo (2x40 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con más solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4%, agua y salmuera, y se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 1,73 g de un sólido que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/acetato de etilo). Después de la purificación se obtuvieron 0,81 g del compuesto del título (51% de rendimiento).

LRMS (m/z): 517 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 1,48 (s, 18H).

PREPARACIÓN 32

Ácido 1H-imidazol-2-carboxílico

Se añadieron 21,75 mL (43,5 mmol) de una solución 2M de hidróxido de litio en agua a una solución de 1,22 g (8,71 mmol) de 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (ref) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo bruto (3,0 g) se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

LRMS (m/z): 113 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 33

1-Amino-*N*-fenil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

a) *N*-Fenil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

A una solución de ácido 1*H*-imidazol-2-carboxílico (0,975 g, 8,7 mmol) en DMF (30 mL), se añadieron anilina (0,67 mL, 8,7 mmol), EDC·HCl (2,54 g, 13,05 mmol) y HOBt (1,76 g, 13,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 21 horas. Después, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea (2% a 3% de Metanol en diclorometano) para dar 1,55 g (96% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 188 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-fenil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

Se añadieron 0,430 g (10,75 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución enfriada a 0 °C de *N*-fenil-1H-imidazol-2-carboxamida (1,55 g, 8,27 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y 2,70 g (11,57 mmol) de $DPPONH_2$ (*P*,*P*-difenilfosfinic amida, disponible en Sigma Aldrich®, con número de catálogo 5994-87-6) se añadieron gota a gota. Se formó una suspensión espesa y se añadieron 100 mL más de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vertió en 150 mL de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (20% a 40% de EtOAc/Hexano) para dar 1,27 g (76% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 203 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 34

2-(Clorometil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadieron 62 mg (0,25 mmol) de p-toluenosulfonato de piridinio a una suspensión de 500 mg (2,47 mmol) de 1-amino-*N*-fenil-1*H*-imidazol-2-carboxamida en 3,3 mL de 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (1% a 3% de MeOH/DCM) para dar 0,227 g (35%) del compuesto del título como un sólido beige.

LRMS (m/z): 261 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 35

1-Amino-*N*-*o*-tolil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

a) *N*-*o*-tolil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

A una solución de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0,52 g, 4,64 mmol) en DMF (20 mL) se añadió *o*-toluidina (0,50 mL, 4,64 mmol), EDC·HCl (1,35 g, 6,96 mmol) y HOBt (0,94 g, 6,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (2% a 3% de MeOH/DCM) para dar 0,93 g (99%) del compuesto del título como un sólido beige.

LRMS (m/z): 202 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-*o*-tolil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

Se añadieron 240 mg (6,02 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución enfriada a 0° C de *N*-*o*-tolil-1H-imidazol-2-carboxamida (0,93 g, 4,63 mmol) en DMF (120 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se añadió $DPPONH_2$ (1,51 g, 6,49 mmol, obtenible en Sigma Aldrich®, con número de catálogo 5994-87-6) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

2 horas y después se vertió en 200 mL de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (20% a 50% de EtOAc/Hexanos) para dar 0,55 g (55%) del compuesto del título como un sólido beige.

LRMS (m/z): 217 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 36

2-(Clorometil)-3-*o*-tolilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,067 g, 0,27 mmol) a una suspensión de 1-amino-*N*-*o*-tolil-1H-imidazol-2-carboxamida (0,58 g, 2,68 mmol) en 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (3,62 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (10% a 50% de AcOEt/hexanos) para dar 0,360 g (49% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 275 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 37

1-Amino-*N*-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (0,67 g, 6 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1 para dar 0,525 g (39% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 220 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 38

1-Amino-*N*-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,67 g, 6 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1 para dar 0,393 g (26% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 238 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 39

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-amino-*N*-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (525 mg, 2,39 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 22 para dar 42 mg (7% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 273 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 40

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-amino-*N*-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (393 mg, 1,66 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 22 para dar 36 mg (7% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 291 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 41

1-Amino-*N*-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (2 g, 18 mmol) y 2-aminopiridina (3,40 g, 36 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1 para dar 0,34 g (9% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 203 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 42

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, dihidrocloruro

a) 1-Oxo-1-(2-(piridin-2-ilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-Butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-amino-*N*-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (340 mg, 1,68 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 22a para dar 440 mg (56% de rendimiento) del compuesto del título de la preparación 42a.

b) (S)-2-(1-Aminoetil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, dihidrocloruro

Una solución de bromo (113 µL, 2,21 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (558 mg, 2,13 mmol) en diclorometano (5 mL) en nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min, y se añadieron trietilamina (494 µL, 3,51 mmol) y una solución de 1-oxo-1-(2-(piridin-2-ilcarbamoil)-1H-pirrol1-ilamino)propan-1-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (440 mg, 0,94 mmol) en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, y después, se separó la materia volátil a presión reducida y el residuo se trituró con tolueno proporcionando un sólido que se separó por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se redisolvió en 20 mL de una solución metanólica 7M de amoniaco y se agitó durante una noche a 80 °C en un recipiente cerrado. Después se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (0% a 50% de AcOEt/hexanos) para dar 0,19 g (57% de rendimiento) de 1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo. Este compuesto (190 mg, 0,43 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano y se añadieron 2 ml de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, el sólido presente en el medio de reacción se separó por filtración y se lavó con hexano para dar 127 mg del compuesto del título de la preparación 42 (90% de rendimiento).

LRMS (m/z): 256 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 43

***(S)*-3-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 2-(2-(Fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

Se disolvió ácido (S)-*1*-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,80 g, 8,36 mmol) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida y HATU (3,40 g, 8,95 mmol), DIEA (2,60 ml, 14,89 mmol) y se añadió 1-amino-*N*-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (0% a 30% de hexano/AcOEt) para dar 1,90 g (62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

b) *(S)-terc*-butilo 2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidine-1-carboxilato de

A una solución de 2,50 g (9,54 mmol) de trifenilfosfina en 20 ml de cloruro de metileno se añadió una solución de 1,52 g (9,54 mmol) de bromo en 10 ml de diclorometano gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la solución incolora se agitó durante 5 minutos y después 3,32 ml (23,84 mmol) de trietilamina y se añadieron 1,90 g (4,77 mmol) de 2-(2-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. Después, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en tolueno frío y las sales insolubles se filtraron. El filtrado se evaporó y el residuo se redisolvió después en una mezcla de tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (10 ml) y se añadió 1,00 g (14,31 mmol) de metanotiolato de sodio. La solución se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después, se evaporaron los disolventes y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (20% a 40% de hexano/AcOEt) para dar 1,20 g (66%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 381 $(M+1)^+$.

c) (S)-*3*-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se disolvieron 1,20 g (3,16 mmol) de 2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en 2 ml de cloruro de metileno y se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió después en diclorometano y la solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío para dar 0,80 g (91%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 281 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ δ 7,56 (dd, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,39 (dd, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,69 (tt, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H).

PREPARACIÓN 44

1-Amino-3-bromo-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Bromo-N-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

En un matraz con fondo redondo y 3 bocas, se disolvió anilina (1,57 mL, 17,20 mmol) en 80 mL de tolueno en atmósfera inerte. A esta solución se añadió trimetilo aluminio (7,82 mL, 15,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,81 mmol) en 20 mL de tolueno y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 3 horas. A continuación, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadieron 20-30 mL de agua para hidrolizar el trimetilo aluminio que no había reaccionado y se añadió también una solución acuosa 0,5M de tartrato disódico dihidratado. Después de agitar un rato, se separaron las dos capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con esa misma solución acuosa 0,5M de tartrato disódico dihidratado (200 mL), agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar 2,7 g de un residuo que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

LRMS (m/z): 405, 407 $(M+1)^+$.

b) 3-Bromo-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

A una solución de 3-bromo-N-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (2,70 g de material bruto) en 50 mL de metanol se añadieron 15 mL de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Al final de este periodo, no se detectó material de partida y la reacción se trabajó de la siguiente manera: se evaporó el metanol y se formó un precipitado que se separó por filtración y se lavó varias veces con agua. El sólido se secó a vació en en una estufa para dar 1,14g y se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

LRMS (m/z): 265, 267 $(M+1)^+$.

c) 1-Amino-3-bromo-N-fenil-*1H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 3-bromo-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1,11 g, 4,19 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b

para dar 0,78 g (67% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 280, 282 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 45

1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

a) 1-(3-bromo-2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 20a a partir de 810 mg (2,89 mmol) de ácido 1-amino-3-bromo-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida y 656 mg (3,47 mmol) de *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (adquirido de Aldrich). El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en hexano/acetato de etilo para dar 670 mg (49% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 306, 308 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (670 mg, 1,48 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 42b. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en hexano/acetato de etilo para dar 500 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 433, 435 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 46

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(5-yodo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Una solución de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (254 mg, 0,59 mmol), *trans*-1,2-

bis(metilamino)ciclohexano (53 mg, 0,37 mmol) y yoduro de cobre (50 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 120ºC durante una noche. El producto bruto se dejó llegar a temperatura ambiente y filtró a través de Celite® lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad, se suspendió en 10 mL de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x). La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Mg_2SO_4) y concentró para dar 259mg (92% de rendimiento) del compuesto del título que se utilizó sin más purificación.

LRMS (m/z): 481 $(M+1)^+$.

b) 1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-yodo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (259 mg, 0,47 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 26b. Se obtuvieron 185 mg (98% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 423 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (180mg, 0,43mmol) se disolvió en 2ml de dioxano y se añadieron 2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4M. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y una solución 2N de NaOH. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvo el compuesto del título (146mg, 97% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

LRMS (m/z): 323 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 47

(S)-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-ciano-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Una mezcla de *(S)-terc*-butilo 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de metilo (238 mg, 0,55 mmol), dicianozinc (129mg, 1,10mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64mg, 0,06mmol) en DMF, se calentó a 120ºC en un tubo cerrado herméticamente durante una noche con agitación. Al día siguiente, se añadió acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó (Na_2SO_4) y concentró a vacío para dar 580 mg de un residuo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 119 mg (57% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 380 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-ciano-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (119 mg, 0,31 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 67 mg (77% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 280 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 48

1-(4-Metoxibencil)-4-nitro-1*H*-pirazol

4-Nitro-1*H*-pirazol (1g, 8,84 mmol) se disolvió en dimetilformamida (40 ml). Se añadieron carbonato de potasio (1,2g, 8,68 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,2 g, 8,96 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 80 ºC durante 3h. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2,27g del compuesto final como un aceite. El producto se usó en la siguiente etapa de síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 234 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 49

1-(4-Metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-amina

1-(4-Metoxibencil)-4-nitro-1*H*-pirazol (2,17 g, 9,30 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). Se añadieron cloruro de amonio (50 mg, 0,93 mmol) y hierro (polvo, 2,60g, 46,56 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El tratamiento habitual con agua y acetato de etilo proporcionó 1,77g (94% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite, que se usó en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 204 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 50

3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 20a a partir de 6,1 g (18,38 mmol) de 1-amino-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3,5 g (28,50 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (adquirido de Aldrich). El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en hexano/acetato de etilo (0 to 25%) para dar 4,34 g (61% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 389, 391 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 51

1-(3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (300 mg, 0,77 mmol) y 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-amina (469 mg, 2,31 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a para dar 271 mg (96% de pureza, 60% de rendimiento) del compuesto del título después de purificar por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 70% AcOEt/hexanos).

LRMS (m/z): 562 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 52

1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se añadió bromo (35 µL, 0,68 mmol) gota a gota a una solución de trifenilfosfina (177 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (3 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min, y trietilamina (269 µL, 1,93 mmol) y se añadió una solución de 1-(3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (271 mg, 0,48 mmol) en 7 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h, y después, la materia volátil se separó a presión reducida y el residuo se redisolvió en 10 mL de una solución metanólica 7M de amoniaco y se agitó durante una noche a 80 °C en un recipiente cerrado. Después, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 50% de AcOEt/hexanos) para dar 154 mg (59% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 544 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 53

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Una solución de 1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (154 mg, 0,28 mmol), *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (24 mg, 0,17 mmol) y yoduro de cobre (27 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante una noche. El producto bruto se dejó llegar a temperatura ambiente y filtró a través de Celite® lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad, se suspendió en 10 mL de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x). La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Mg_2SO_4) y concentró para dar 131mg (69% de rendimiento) del compuesto del título que se utilizó sin más purificación.

LRMS (m/z): 591 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-ciano-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

En un tubo con cierre hermético provisto de agitador magnético se pusieron 1-(5-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-

il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (131mg, 0,20 mmol) y cianuro de cobre (210 mg, 2,34 mmol). Seguidamente, se añadió piridina (10 mL) como disolvente, y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 18 horas en un aparato microondas. Cuando se hubo consumido el material de partida, el producto bruto se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y concentró a vacío para dar 132 mg de un residuo que se usó en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 490 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-ciano-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (132 mg, 0,27 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 90 mg (81% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 390 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 54

(S)-1-(5-bromo-4-oxo-3-((R)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

a) *(S)*-1-(3-bromo-2-((*R*)-1-feniletilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (1,27 g, 3,25 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 600 mg (39% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 480 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-1-(5-bromo-4-oxo-3-((*R*)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió bromo (90 µL, 1,76 mmol) gota a gota a una solución de trifenilfosfina (460 mg, 1,75 mmol) en diclorometano (4 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min, y se añadieron trietilamina (700 µL, 7,02 mmol) y una solución de

(S)-1-(3-bromo-2-(*(R)*-1-feniletilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,60 g, 1,25 mmol) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 h, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se redisolvió en DMF (10 ml) y se añadió tiometóxido de sodio (263 mg, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2h, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con acetato de etilo (x3). La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Mg_2SO_4) y concentró para dar 1,18g de un producto bruto que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 20% AcOEt/hexanos) para dar 470 mg (81% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 55

2-(*(S)*-1-Aminoetil)-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) *(S)*-1-(5-yodo-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de *(S)*-1-(5-bromo-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (470 mg, 1 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 53a. Se obtuvieron 507 mg (90% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 509 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-1-(5-ciano-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de *(S)*-1-(5-yodo-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,51 g, 1 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 53b. Se obtuvieron 410 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 408 $(M+1)^+$.

c) 2-(*(S)*-1-Aminoetil)-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de *(S)*-1-(5-ciano-4-oxo-3-(*(R)*-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (498 mg, 1,22 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 241 mg (53% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 308 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 56

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 2,89 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 188 mg (15% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (180 mg, 0,41 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 64 mg (44% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 359 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (64 mg, 0,18 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 46 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 259 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 57

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-(1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de (*S*)-metilo (900 mg, 2,89 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 247 mg (17% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 363 $(M+1)^+$.

b) 1-(4-oxo-3-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (247 mg, 0,49 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 220 mg (46% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 345 $(M+1)^+$.

c) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-oxo-3-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (220 mg, 0,22 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 54 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 245 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 58

(*S*)-3-((1*H*-Pirazol-3-il)metil)-2-(1-aminoetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-((1*H*-pirazol-3-il)metilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de (*S*)-metilo (900 mg, 2,89

mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 370 mg (14% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-((1*H*-pirazol-3-il)metilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (370 mg, 0,41 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 784 mg (37% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 359 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-3-((1*H*-Pirazol-3-il)metil)-2-(1-aminoetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (794 mg, 0,16 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 41 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 259 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 59

(S)-2-(1-Aminoetil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-imidazol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 20a, a partir de 1,12 g (5,54 mmol) de 1-amino-*N*-fenil-1*H*-imidazol-2-carboxamida, 1,26 g (6,65 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoicp y 1,03 g (6,65 mmol) de EDC·HCl. El sólido obtenido se trituró en éter diisopropílico para dar 1,51 g (67% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

b) 1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Una solución de bromo (370 µl, 7,39 mmol) en 10 mL de diclorometano se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (1,94 g, 7,39 mmol) en 10 mL de diclorometano. La solución resultante se agitó durante 10 min., y se añadieron trietilamina (2,58 mL, 18,48 mmol) y 1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-imidazol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (1,50 g, 3,70 mmol) en 30 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, se enfrió y se concentró hasta sequedad. El sólido así obtenido se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano/dimetilformamida (90:10) y se añadieron 0,78 g (11,09 mmol) de metanotiolato de sodio. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas y después se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (20% a 100% de hexano/AcOEt) para dar 0,72 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 356 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

0,72 g (2,21 mmol) de 1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo se disolvieron en 3 mL de diclorometano y se añadieron 3 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron hasta sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 372 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 256 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, 1H), 7,57 (d, 6H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,18 (d, 3H).

PREPARACIÓN 60

Ácido 2-(*terc-b*utoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico

350 mg (2,23 mmol) de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (adquirido de Alfa Aesar® número de catálogo L13131) se suspendieron en 10 mL de diclorometano y la suspensión se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron 534 mg (2,45 mmol) de dicarbonato de *di-terc*-butilo y 621µl (4,46 mmol) de trietilamina y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se extrajo con agua y

la capa acuosa se aciduló hasta pH = 3 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con diclorometano (x3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 425 mg (74% de rendimiento) de un sólido blanco.

LRMS (m/z): 258 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,05 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,20 (td, 1H), 2,84 – 2,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

PREPARACIÓN 61

2-(1-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 4,4,4-trifluoro-1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

421 mg (1,64 mmol) de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico se suspendieron en una mezcla de *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL) y diclorometano (5 mL) y se añadieron HATU (624 mg, 1,64 mmol) y DIEA (286 µl, 1,64 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió 1-amino-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (300 mg, 1,49 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el diclorometano se separó a vacío. Se añadieron 25 mL de agua a la solución resultante y, después de agitar enérgicamente, el sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua. Se obtuvieron 582 mg (89% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

b) 3,3,3-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de bromo (81 µl, 1,58 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (415 mg, 1,58 mmol) en diclorometano (10 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 15 min, y se añadieron trietilamina (552 µL, 3,97 mmol) y una solución de 4,4,4-trifluoro-1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (582 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después la materia volátil se separó a presión reducida. El residuo se redisolvió en 80 mL de una solución metanólica 7M de amoniaco y se agitó durante una noche a 80 °C

en un recipiente cerrado herméticamente. Después, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 50% AcOEt/hexanos) para dar 228 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 423 $(M+1)^+$.

c) 2-(1-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

228 mg (0,54 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *terc*-butilo se disolvieron en 5 mL de diclorometano y se añadieron 125 µl (1,62 mmol) de ácido trifluoroacético. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa diluida de carbonato de potasio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío para dar 139 mg (80%) del producto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 323 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 62

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(3-metil-2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se preparó a partir de 2,00 g (9,29 mmol) de 1-amino-3-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida y 2,11 g (11,15 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 22a. Después de purificar por cromatografía de desarrollo rápido (0 a 10% de metanol en diclorometano), se obtuvieron 825 mg (23% de rendimiento) del producto del título.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 825 mg (2,13 mmol) de 1-(3-metil-2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 61b. Después de

purificar por cromatografía de desarrollo rápido (0 a 50% de AcOEt/hexanos), aw obtuvieron 330 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 368 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se preparó a partir de 330 mg (0,90 mmol) de 1-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 61c. Se obtuvieron 201 mg (84% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 268 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 – 7,38 (m, 6H), 6,41 (d, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,15 (d, 3H).

PREPARACIÓN 63

Ácido *(S)*-1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidine-2-carboxílico

1,08 g (4,08 mmol) de 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de *(S)*-1-*terc*-butilo 2-metilo (adquirido de Aldrich®; nº cat. 702463) se disolvieron en una mezcla de 10 mL de metanol y 10 mL de tetrahidrofurano y se añadieron 6,12 mL de una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se separaron los disolventes orgánicos. La solución restante se diluyó con agua y se añadieron 6,12 mL de ácido clorhídrico 2M. El producto que precipitó se extrajo con diclorometano (x3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente. Se obtuvieron 1,01g del compuesto del título en forma de sólido blanco (rendimiento=99%).

LRMS (m/z): 250 $(M-1)^+$.

PREPARACIÓN 64

_(S)_-2-(4,4-Difluoropirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 4,4-difluoro-2-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *(S)*-*terc*-butilo

1-Amino-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (500 mg, 2,48 mmol), ácido *(S)*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxílico (687 mg, 2,73 mmol), HATU (1,04 g, 2,73 mmol) y diisopropiletilamina (476 µl, 2,73 mmol) se disolvieron en una mezcla de 6 mL de diclorometano y 6 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El diclorometano se separó a vacío y se vertieron 25 mL de agua en la solución restante. Apareció un precipitado y la susoensión se agitó durante una noche. El solido se recogió por filtración y se lavó con agua para dar 1,05 g (97% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$.

b) 4,4-difluoro-2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *(S)*-*terc*-butilo

A una solución de 760 mg (1,20 mmol) de trifenilfosfina en 20 mL de diclorometano se añadió una solución de 150 µl (1,18 mmol) de bromo en 10 mL de diclorometano gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, la solución incolora se agitó durante 10 minutos y después se añadieron 1,34 mL (9,61 mmol) de trietilamina y 1,05 g (2,42 mmol) de 4,4-difluoro-2-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *(S)*-*terc*-butilo. Después la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. En un recipiente separado, otros 760 mg (1,20 mmol) de trifenilfosfina en 20 mL de diclorometano se añadieron a una solución de 150 µl (1,18 mmol) de bromo en 10 mL de diclorometano gota a gota en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 minutos. Después, esta solución se añadió a la mezcla de reacción y también se añadieron 1,34 mL de trietilamina. Después de 3 horas a 40 °C, El disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en una mezcla de *N*,*N*-dimetilformamida (20 mL) y metanol (20 mL) y se añadieron 500 mg (7,13 mmol) de metanotiolato de sodio. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporaron los disolventes y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 30% de hexano/AcOEt) para dar 823 mg (82%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(4,4-Difluoropirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

580 mg (1,39 mmol) de 4,4-difluoro-2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *(S)*-*terc*-butilo se disolvieron en

diclorometano (5 mL) y se añadieron 536 µl (6,96 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después la materia volátil se separó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de carbonato de potasio, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. se obtuvieron 418 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 317 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,78 – 7,46 (m, 5H), 7,46 – 7,20 (m, 1H), 7,06 – 6,85 (m, 1H), 6,71 – 6,56 (m, 1H), 4,47 (ddd, 1H), 3,93 – 3,67 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 1H).

PREPARACIÓN 65

1-Amino-*N*-(3,5-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida

a) *N*-(3,5-Difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida

A una solución de ácido 1*H*-imidazol-2-carboxílico (2,50 g, 22,3 mmol) en DMF (30 mL) se añadieron 3,5-difluoroanilina (2,23 mL, 22,3 mmol), EDC·HCl (6,41 g, 33,46 mmol) y HOBt (4,52 g, 33,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con una solución acuosa diluida de carbonato de potasio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,75 g (55% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido.

LRMS (m/z): 224 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-(3,5-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida

Se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 33b a partir de 2,68 g (12,01 mmol) de *N*-(3,5-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (diclorometano/metanol/amonio hidróxido, 100/8/1) para dar 1,50 g (52% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 239 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 66

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-imidazol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

1,60 g (6,18 mmol) de 1-amino-*N*-(3,5-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida, 1,64 g (8,65 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico y 1,34 g (8,65 mmol) de EDC·HCl se disolvieron en 45 mL de THF y se agitó a 55 °C durante una noche y a temperatura ambiente durante 2 días. después el disolvente se evaporó y el residuo bruto se recogió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. El sólido obtenido se redisolvió en la mínima cantidad de acetato de etilo y se añadió diisopropiléter hasta que precipitó un sólido, que se recogió por filtración para dar 1,51 g (57% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 410 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 64b a partir de 1,51 g (3,28 mmol) de 1-(2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-imidazol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo, usando 1,05 g (6,57 mmol) de bromo, 1,72 g (6,57 mmol) de trifenilfosfina, 2,29 mL (16,41 mmol) de trietilamina. Después de 3 horas, el diclorometano se separó y se usaron 0,69 g (9,85 mmol) de metanotiolato de sodio en una mezcla de *N*,*N*-dimetilformamida y metanol a 55 °C durante 5 horas. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (20% a 60% de hexano/AcOEt) para dar 2,46 g (40% de pureza) de una mezcla del compuesto del título y óxido de trifenilfosfina, que se usó sin más purificación en la etapa siguiente.

LRMS (m/z): 392 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

La mezcla de 1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo y óxido de trifenilfosfina que se obtuvo en la Preparación 66b se disolvió en 20 mL de diclorometano y se añadieron 2 mL de ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,2 horas y se separó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y dietiléter, se separaron las dos capas y la capa acuosa se lavó dos veces más con dietiléter. Después, la capa acuosa

se alcalinizó con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y el producto se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 0,26 g del compuesto del título como un sólido. Rendimiento = 24% en dos etapas.

LRMS (m/z): 292 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 67

Ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoico

650 mg (4,54 mmol) de ácido 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoico (adquirido de Aldrich®; nº cat. 307556) y 866 mg (9,50 mmol) de tetrametilamonio se suspendieron en 30 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó durante 30 minutos hasta que se observó una solución clara. Después se añadieron 1,98 g (9,09 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y la solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en agua y esta solución se lavó dos veces con dietiléter. La capa acuosa se aciduló con ácido clorhídrico 2M y el producto se extrajo con acetato de etilo (x3). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío para dar 830 mg (75% de rendimiento) de un sólido blanco.

LRMS (m/z): 242 $(M-1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,83 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 5,10 – 4,76 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

PREPARACIÓN 68

2-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1,1,1-trifluoro-3-oxo-3-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

1-Amino-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (570 mg, 2,83 mmol), ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoico (826 mg, 3,40 mmol), HATU (1,29 g, 3,40 mmol) y *N*-metilmorfolina (685 µl, 6,23 mmol) se suspendieron en 20 mL de diclorometano y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano y la solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de

agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título con 47% de rendimiento(562 mg) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.

b) 2,2,2-Trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 414 mg (1,58 mmol) de trifenilfosfina en 10 mL de diclorometano se añadió una solución de 81 µl (1,58 mmol) de bromo en 5 mL de diclorometano gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición la solución incolora se agitó durante 15 minutos y después 735 µl (5,27 mmol) de trietilamina y 562 mg (1,32 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-oxo-3-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo se añadieron. Después la mezcla de reacción se agitó a 40ºC durante 3 días. En un recipiente separado, otros 414 mg (1,58 mmol) de trifenilfosfina en 10 mL de diclorometano se añadieron a una solución de 81 µl (1,58 mmol) de bromo en 5 mL de diclorometano gota a gota en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 minutos. Después, esta solución se añadió a la mezcla de reacción y también se añadieron 734 µl de trietilamina. Después de 3 horas a 40 °C, el disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en una mezcla de *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) y metanol (10 mL) y se añadieron 277 mg (3,95 mmol) de metanotiolato de sodio. La reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Después, se evaporaron los disolventes y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 40% de hexano/AcOEt) para dar 218 mg (41%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 409 $(M+1)^+$.

c) 2-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

218 mg (0,53 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo se disolvieron en diclorometano (2 mL) y se añadieron 205 µL de ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el disolvente se separó hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de carbonato de potasio, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 155 mg (94% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido pardo.

LRMS (m/z): 309 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 1H), 2,63 (d, 2H).

PREPARACIÓN 69

6-Bromo-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina

1,00 g (5,02 mmol) de 6-bromo-9*H*-purina (adquirido de Aldrich®; nº cat. 104981) se suspendió en 10 mL de DMF y se añadió carbonato de potasio (2,08 g, 15,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,40 mL, 10,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante una noche. Después la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 50% de hexano/AcOEt) para dar 447 mg (28%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 320 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

PREPARACIÓN 70

3-Fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-(9-(4-metoxibencil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

2-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (120 mg, 0,39 mmol), 6-bromo-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina (150 mg, 0,47 mmol), BINAP (73 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (190 mg, 0,58 mmol) y acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol) se suspendieron en tolueno (2 mL) y la suspensión se agitó a 120 ºC en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 30% de hexano/AcOEt) para dar 138 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 547 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 71

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-bencilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (150 mg, 0,43 mmol) se suspendió en hexano (2 mL) y se añadieron bromuro de bencilo (110 µl, 0,92 mmol) y carbonato de plata (I) (150 mg, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 20 minutos usando irradiación con microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se evaporó. El producto se aisló de la mezcla de subproductos por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 40% de hexano/AcOEt) para dar 20 mg (13%) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 369 $(M+1)^+$.

b) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-bencilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

20 mg (0,05 mmol) de 1-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo se disolvieron en 1 mL de diclorometano y se añadió 1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y la materia volátil se separó a vacío para dar 21 mg (100% de rendimiento) de *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-bencilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona como su sal trifluoroacetato.

LRMS (m/z): 269 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 72

1-Amino-3-bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se preparó a partir de 2,00 g (5,81 mmol) de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo y 2,82 g (17,41 mmol) de 3,5-dicloroanilina siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 40% de hexano/AcOEt) para dar 2,64 g (96% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido beis.

LRMS (m/z): 474 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de $BrCl_2$.

b) 3-Bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se preparó a partir de 2,64 g (5,57 mmol) de 3-bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44b. Se obtuvieron 1,51 g (81% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 334 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de $BrCl_2$.

c) 1-Amino-3-bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 3-Bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1,51 g, 4,52 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 1,58 g (100% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 350 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de $BrCl_2$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,23 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,21 (d, 1H).

PREPARACIÓN 73

1-(5-bromo-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

a) 1-(3-bromo-2-(3,5-diclorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1,58 g (4,53 mmol) de 1-amino-3-bromo-*N*-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida en 30 mL DMF se añadieron 2,60 mL (14,93 mmol) de DIEA y 0,94 g (4,97 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 4 mL de T3P® (solución al 50% en DMF, 6,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadieron porciones adicionales de 2,60 mL (14,93 mmol) de DIEA, 0,94 g (4,97 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico y 4 mL de T3P® (solución al 50% en DMF, 6,78 mmol). La agitación se mantuvo durante 24 horas más y se añadió agua a la mezcla de reacción. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 50% de hexano/AcOEt) para dar 1,11 g (47% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido beis.

LRMS (m/z): 521 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de $BrCl_2$.

b) 1-(5-bromo-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota una solución de bromo (130 µl, 2,56 mmol) en diclorometano (3 mL) a una solución de trifenilfosfina (670 mg, 2,55 mmol) en diclorometano (20 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 10 min, y se añadieron trietilamina (1,2 mL, 2,56 mmol) y una solución de 1-(3-bromo-2-(3,5-diclorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (1,11 g, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. En un recipiente separado, otros 670 mg (2,55 mmol) de trifenilfosfina en 20 mL de diclorometano se añadieron a una solución de 130 µl (2,56 mmol) de bromo en 5 mL de diclorometano gota a gota en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 minutos. Después, esta solución se añadió a la mezcla de reacción y también se añadieron 1,2 mL adicionales de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 40 °C y después la materia volátil se separó a presión reducida. El residuo se redisolvió en 40 mL de una solución metanólica 7M de amoniaco y se agitó durante una noche a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 30% de AcOEt/hexanos) para dar 576 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 503 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de $BrCl_2$.

PREPARACIÓN 74

_(S)_-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-ciano-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en Preparación 47a a partir de 570 mg (1,14 mmol) de 1-(5-bromo-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 30% de AcOEt/hexanos) para dar 418 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 509 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de Cl_2.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4] triazina-5-carbonitrilo

418 mg (0,93 mmol) de 1-(5-ciano-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo se disolvieron en 5 mL de diclorometano y se añadieron 431 µL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y la materia volátil se separó a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y se añadió una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio hasta que se alcanzó un pH = 9. Después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título en a 58% de rendimiento (188 mg) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 349 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de Cl_2.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,22 (d, 3H).

PREPARACIÓN 75

1-(5-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-2-*terc*-butoxietilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

a) 1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-3-*terc*-butoxi-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en Preparación 61a a partir de 1,07 g (3,39 mmol) de 1-amino-3-bromo-*N*-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida y 1,65 g (3,73 mmol) de ácido *(S)*-3-*terc*-butoxi-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico. Después de agitar la mezcla de reacción durante una noche, se añadió un exceso de 1,65 g (3,73 mmol) adicionales del ácido y la reacción se agitó durante 24 horas más. Después de precipitar y filtrar el producto, se necesitaron dos etapas de purificación. Primero por cromatografía de desarrollo rápido (70% a 100% DCM/hexanos) y una segunda purificación por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]). Se aislaron 494 mg (26% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 559, 561 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de Br.

b) 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-2-*terc*-butoxietilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

Se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en Preparación 68b a partir de 494 mg (0,88 mmol) de 1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-3-*terc*-butoxi-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo. La reacción se agitó durante una noche y, después, tras una segunda adición de reactivos, durante 2 horas más. El producto final se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 40% de AcOEt/hexanos) para dar 313 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 541, 543 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de Br.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,32 (d, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,57 – 3,38 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

PREPARACIÓN 76

(*R*)-2-(1-Amino-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 2-*terc*-butoxi-1-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

Se preparó a partir de 150 mg (0,28 mmol) de 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-2-*terc*-butoxietilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 40% AcOEt/hexanos) para dar 105 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,38 (d, 1H), 7,08 – 6,92 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 1H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

b) *(R)*-2-(1-Amino-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

105 mg (0,22 mmol) de 2-*terc*-butoxi-1-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo se agitaron en 5,5 mL de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano durante una noche a temperatura ambiente y después 2 horas a 50 °C. La materia volátil evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y diclorometano y se añadió una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio hasta que se alcanzó un pH = 8. Después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. Se obtuvieron 71 mg (100% de rendimiento) del producto del título.

LRMS (m/z): 332 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 77

2-*terc*-butoxi-1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

Una solución de 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-2-*terc*-butoxietilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo (150 mg, 0,28 mmol), *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (24 mg, 0,17 mmol),yoduro de sodio (165, 1,11 mmol) y yoduro de cobre (I) (16 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó en atmósfera de argón a 120 °C durante una noche. El producto bruto se dejó llegar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® lavando con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró para dar 148 mg (91% de rendimiento) del compuesto del título, que se usó sin más purificación.

LRMS (m/z): 589 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 78

***(R)*-2-(1-Amino-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 2-*terc*-Butoxi-1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo-[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

Se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 26b a partir de 148 mg (0,25 mmol) de 2-*terc*-butoxi-1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo. Se obtuvieron 133 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 531 $(M+1)^+$.

b) *(R)*-2-(1-Amino-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se preparó a partir de 2-*terc*-butoxi-1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo (134 mg, 0,25 mmol) siguiendo el método descrito en la Preparación 76b. Se obtuvieron 61 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título se obtuvieron y se usaron directamente en la etapa siguiente.

LRMS (m/z): 375 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 79

1-(7-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

A una solución de 1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (500 mg, 1,41 mmol) en una mezcla de metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL), se añadió *N*-bromosuccinimida (252 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas y después Se añadió un exceso de *N*-bromosuccinimida (252 mg, 1,42 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 15% de AcOEt/hexanos) dio 233 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 433, 435 $(M+1)^+$. diagrama isotópico de Br.

PREPARACIÓN 80

1-(7-Yodo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se preparó a partir de 233 mg (0,54 mmol) de 1-(7-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 77. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-

metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 130 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 481 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,61 – 7,47 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,29 (d, 3H).

PREPARACIÓN 81

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-fenil-7-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(4-oxo-3-fenil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etil-carbamato de *(S)-terc*-butilo

Se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 26b a partir de 22 mg (0,05 mmol) de 1-(7-yodo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo. Después de purificar por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 50% AcOEt/hexanos), se obtuvieron 17 mg (87% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 423 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenil-7-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

1-(4-Oxo-3-fenil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (17 mg, 0,04 mmol) se agitó en 5 mL de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano a temperatura ambiente durante 4 horas. La materia volátil se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 14 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro, que se usó directamente en la etapa siguiente.

LRMS (m/z): 323 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 82

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo

a) 1-(7-ciano-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Una mezcla de 1-(7-yodo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (130 mg, 0,27 mmol), dicianozinc (64 mg, 0,55 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31mg, 0,03 mmol) en DMF, se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente con agitación. Se añadieron cantidades adicionales de dicianozinc (64 mg, 0,55 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31mg, 0,03 mmol) después de 16 horas y 40 horas. Después de 64 horas de reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró a través de Celite®, las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 50% AcOEt/hexanos) para obtener 37 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 380 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo

1-(7-Ciano-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (37 mg, 0,20 mmol) se agitó en 5 mL de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano a temperatura ambiente durante 4 horas. La materia volátil se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de carbonato de potasio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío para dar 53 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título que se usó directamente en la etapa siguiente.

LRMS (m/z): 280 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 83

(S)-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(3-Bromo-2-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133a, partiendo de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (374mg, 0,96 mmol) y piridina-2-ilmetanamina (0,30ml, 2,87 mmol).

Después de la cromatografía en fase inversa se obtuvo el compuesto del título (74mg, 17%).

LRMS (m/z): 467 (M+1)+

b) 1-(5-bromo-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133b, partiendo de 1-(3-bromo-2-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (271mg, 0,41 mmol). Después de la cromatografía en fase inversa se obtuvo el compuesto del título (50mg, 27%).

LRMS (m/z): 449 (M+1)+

c) 1-(5-Yodo-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se añadieron yoduro de sodio (67mg, 0,45 mmol), yoduro de cobre (I) (11mg, 0,06 mmol) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (10mg, 0,07 mmol) a una solución de 1-(5-bromo-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (50mg, 0,11 mmol) en dioxano (5,4ml). Se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 120ºC durante 5días. Se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se obtuvo el compuesto del título (59mg, 88%).

LRMS (m/z): 496 (M+1)+

d) 1-(5-Ciano-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se añadió cianuro de cobre (I) (98mg, 1,09mmol) a una solución de 1-(5-yodo-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (59mg, 0,01mmol) en piridina (5ml). Se agitó a 115ºC en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua y se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó, se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (59mg, 87% de pureza, 100%).

LRMS (m/z): 395 (M+1)+

e) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133c, partiendo de 1-(5-ciano-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (49mg, 0,11 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (39mg, 45% de pureza, 4%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 295 (M+1)+

PREPARACIÓN 84

2-((*S*)-1-Aminoetil)-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) (2*S*)-1-(3-Bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 137a, partiendo de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (4,00g, 10,25 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-3-amina.HCl (2,12g, 15,41 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (2,24g, 48%).

LRMS (m/z): 460 (M+1)+

b) (1*S*)-1-(5-Bromo-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 137b, partiendo de (2*S*)-1-(3-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,14g, 4,66 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (3,91g, 50% de pureza, 95%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

LRMS (m/z): 442 (M+1)+

c) (1*S*)-1-(5-Yodo-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 83c, partiendo de (1*S*)-1-(5-bromo-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (3,91g, 4,43 mmol). Después de cromatografía en fase inversa, se obtuvo el compuesto del título (0,60g, 28%)

LRMS (m/z): 489 (M+1)+

d) (1*S*)-1-(5-Ciano-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 83d, partiendo de (1*S*)-1-(5-yodo-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (280mg, 0,57 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (0,33g, 60% de pureza, 88%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 388 (M+1)+

e) 2-((*S*)-1-Aminoetil)-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133c, partiendo de (1S)-1-(5-ciano-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (329mg, 0,50 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (0,12g, 57% de pureza, 47%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 288 (M+1)+

PREPARACIÓN 85

2-((*S*)-1-Aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) (1S)-1-(4-Oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Yoduro de cobre (I) (131mg, 0,69 mmol), hexametilfosforamida (HMPA) (0,5ml, 2,87mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,37ml, 2,87mmol) se añadieron a una solución de (1*S*)-1-(5-yodo-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (280mg, 0,57mmol) en

dimetilformamida (5,5ml). Se agitó a 80°C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. Se concentró a vacío, se añadió acetato de etilo y se filtró a través de celite. Se lavó con agua y salmuera. Se obtuvo el compuesto del título (303mg, 51% de pureza, 63%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 431 (M+1)+

b) 2-((*S*)-1-Aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133c, partiendo de (1S)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (303mg, 0,36mmol). Se obtuvo el compuesto del título (0,16g, 41% de pureza, 55%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 331 (M+1)+

PREPARACIÓN 86

2-(1-Aminoetil)-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-((5-Metilisoxazol-3-il)metilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (750 mg, 2,41 mmol) e hidrobromuro de (5-metilisoxazol-3-il)metanamina (698 mg, 3,62 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 613 mg (63% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 392 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-((5-metilisoxazol-3-il)metilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

(613 mg, 1,57 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 1,07 g (62% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

c) 2-(1-Aminoetil)-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (1,07, 0,97 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 300 mg (93% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 274 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 87

2-(1-Aminoetil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 2,89 mmol) y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (421 mg, 4,33 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 680 mg (36% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (680 mg, 1,05 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 750 mg (50% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 359 $(M+1)^+$.

c) 2-(1-Aminoetil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (750mg, 0,52 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 100 mg (72% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 259 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 88

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 5-Metil-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (1g, 6,53 mmol, adquirido de Matrix) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. La trituración con éter diisopropílico dio el compuesto del título como un sólido beis (0,65g, 98% de rendimiento).

LRMS (m/z): 201 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-5-metil-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 5-metil-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,64 g, 3,20 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 0,68 g (50% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 216 $(M+1)^+$.

c) 1-(2-metil-5-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 20a a partir de 380 mg (1,77 mmol) de 1-amino-5-metil-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida y 334mg (1,77 mmol) de ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (adquirido de Aldrich). El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en hexano/acetato de etilo para dar 500 mg (59% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

d) 1-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-metil-5-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (500 mg, 1,04 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 42b. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en hexano/acetato de etilo para dar 95 mg (24% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 369 $(M+1)^+$.

e) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(7-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (95 mg, 0,26 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 70 mg (97% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 269 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 89

7-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina

Se maezclaron pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (0,50g, 3,70 mmol), oxicloruro de fósforo (0,88ml, 9,62 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 0,13ml, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a 90ºC durante una noche. Se vertió sobre agua/hielo, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 9:1) para dar el compuesto esperado (83 mg, 71%).

LRMS (m/z): 154 $(M+1)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,93 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 8,52 (d, 1 H)

PREPARACIÓN 90

***(S)*-2-(1-(metilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(4-Oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de (*S*)-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (300mg, 0,87 mmol) y trietilamina (302 µl, 2,17 mmol) en DCM (15 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (227 mg, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, después se secó, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite (99% de rendimiento).

LRMS (m/z): 355 $(M+1)^+$

b) Metil(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etil)carbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (415 mg, 1,17 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió *terc*-butóxido de sodio (169 mg, 1,75mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió yoduro de metilo (109 µl, 1,75 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después la capa orgánica dried sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en fase inversa (0% a 50% de AcOEt/hexanos) dio 225 mg (52% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 369 $(M+1)^+$

c) *(S)*-2-(1-(Metilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de metil(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etil)carbamato de *(S)-terc*-butilo (225 mg, 0,61 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 170 mg (87% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 305 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 91

1-Amino-3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

a) 3-Bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo[2] (18 g, 52,2 mmol) siguiendo el procedimiento experimental

descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 23 g (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 441, 443 $(M+1)^+$.

b) 3-Bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (23 g, 52,2 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44b. Se obtuvieron 14,6 g (93% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 301, 303 $(M+1)^+$.

c) 1-Amino-3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (14,6 g, 48,6 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44c. Se obtuvieron 8,9 g (58% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 316, 318 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 92

1-(5-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

a) 1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (7,87 g, 24,9 mmol) y ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (adquirido de Aldrich, 5,65 g, 29,9 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 45a. Se obtuvieron 6,6 g (51% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 487, 489 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (6,12 g, 12,6 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 45b. Se obtuvieron 2,6 g (44% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 469, 471 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 93

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (500 mg, 1,07 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46a. Se obtuvieron 578 mg (77,5% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 517 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-(3,5-Difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (578 mg, 0,83 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46b. Se obtuvieron 342 mg (87,5% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (342 mg, 0,75 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 132 mg (47% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 359 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 94

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-Ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (500 mg, 1,07 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a. Se obtuvieron 326 mg (73,7% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 416 $(M+1)^+$.

b) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (326 mg, 0,78 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47b. Se obtuvieron 250 mg (90% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 352 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 95

(*S*)-2-(1-Aminopropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(3-Bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1 g, 3,16 mmol) y ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 45a. Se obtuvieron 0,26 g (14% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 501, 503 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (263 mg, 0,52 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 45b. Se obtuvieron 113 mg (44% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 483, 485 $(M+1)^+$.

c) 1-(5-Ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (113 mg, 0,23 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a. Se obtuvieron 73 mg (71% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 430 $(M+1)^+$.

d) *(S)*-2-(1-Aminopropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (73 mg, 0,17 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47b. Se obtuvieron 62 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 330 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 96

(S)-2-(1-Aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida

Una suspensión de 60 mg (0,17 mmol) de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo en ácido sulfúrico (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de hielo/agua, se neutralizó con una solución 2N de NaHCO3 y se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (38mg, 64% de rendimiento).

LRMS (m/z): 334 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 97

2-Amino-4-cloropirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (600mg, 3,45mmol) en dioxano (20ml) se añadió una solución 0,5M de NH3 en dioxano (20ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Se obtuvo una mezcla de dos isómeros que se separaron por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (de 0% a 45% de acetato de etilo). El compuesto del título (304mg, 56% de rendimiento) resultó ser el isómero menos polar.

LRMS (m/z): 153 $(M-1)^-$.

PREPARACIÓN 98

2,4-Diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo

Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbonitrilo (200mg, 0,96 mmol) y una solución 0,5M de NH3 en dioxano (12ml, 6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se obtuvo el isómero monosustituido y se añadieron 10 ml más de NH_3 en dioxano y la mezcla se agitó a 80ºC durante el fin de semana. Se obtuvo una suspensión, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar un sólido que se trituró en dietil éter. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido beis (156mg, 78% de rendimiento).

LRMS (m/z): 170 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 99

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenil-5-(tiazol-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(4-oxo-3-fenil-5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

100 mg (0,23 mmol) de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo, 95µl (0,3 mmol) de 2-(tributilestannil)tiazol y 8 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en argón se agitaron en dimetilformamida (2ml) a 100ºC durante una noche. Después se añadieron 95µl (0,3 mmol) de 2-(tributilestannil)tiazol y 8 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y la mezcla se agitó a 100ºC durante 2 días más. La mezcla bruta se filtró sobre Celite lavando con acetato de etilo. Después la fase orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal (hexano-dietil éter, 0-60% en 30CV) para obtener el compuesto del título (48 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 438 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenil-5-(tiazol-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(4-oxo-3-fenil-5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (48 mg, 0,11 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 26 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 338 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 100

1-(4-oxo-3-fenil-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (245 mg, 0,57 mmol) y etenil(tributil)estaño (214 µl, 0,74 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 99a. Se obtuvieron 144 mg (65% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 381 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 101

1-(5-Formil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

1-(4-Oxo-3-fenil-5-vinil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (120mg, 0,32 mmol) en una mezcla de acetona/agua (25ml, 95/5) se ozonolizó en un Ozonizador Sander Labor (300,5) a -20ºC con un flujo de aire de 20 l/h y 40 mA durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa para dar el compuesto final como un sólido blanco (93mg, 77% de rendimiento).

LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 102

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-(morfolinometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(5-(Morfolinometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1-(5-formil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (93 mg, 0,24 mmol) en metanol (9 ml), se añadió morfolina (27 µl, 0,31 mmol) y ácido acético (58 µl, 1,01mmol) y la mezcla de reacción se agitó 3h a temperatura ambiente. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (10mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ al 4% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. Se obtuvo el producto como un aceite (125 mg, 99% de rendimiento).

LRMS (m/z): 454 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(morfolinometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(morfolinometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (125 mg, 0,24 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 95 mg (86% de rendimiento) del compuesto del título en forma de una sal dihidrocloruro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

LRMS (m/z): 354 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 103

Ácido *(S)*-2-(1-(*terc*-utoxicarbonilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico

1-(4-Oxo-3-fenil-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (108mg, 0,28 mmol) en una mezcla de acetato de etilo/piridina (15 mL, 80/20) se ozonolizó en un Ozonizador Sander Labor (300,5) a -25ºC con un flujo de aire de 15 l/h y 30 mA durante 10h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase normal (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto final (26mg, 23% de rendimiento).

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 104

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

50 mg (0,12 mmol) de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo, 48mg (0,23 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, 8 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 184 µL de carbonato de sodio 2M en agua en argón se agitaron en dimetilformamida (1ml) a 120ºC durante 2h. La mezcla bruta se filtró sobre Celite lavando con acetato de etilo. Después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes 0% a 100%) para obtener el compuesto del título (50 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (50mg, 0,1 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 50 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 335 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 105

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-(2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

a) 1-(5-(2-Hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

100 mg (0,26 mmol) de 1-(4-oxo-3-fenil-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo en tetrahidrofurano (8 ml) se enfriaron a 0ºC en un baño de hielo. Después, se añadieron lentamente 3,15 ml (1,58 mmol) de 9-BBN (0,5M en THF). La mezcla de reacción se dejó a 0ºC durante una hora más y después 4h a temperatura ambiente. Después, se enfrió a 0ºC y 1,7 ml (3,4 mmol) de hidróxido de sodio 2M y se añadieron 3,8 ml (0,03 mmol) de peróxido de hidrógeno (35% en agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h.

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (160 mg, 0,2 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 160 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 299 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 106

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-bromo-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (50mg, 0,12 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 42 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 333, 335 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 107

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(2-metoxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona**

a) 1-(5-(2-Metoxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (47mg, 0,12mmol) en tetrahidrofurano (1 mL), se añadió hidruro de sodio (6 mg, 0,15mmol). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 10 min y después se añadió yoduro de metilo (11 µl, 0,18 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después la capa orgánica dried sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se usó sin más purificación.

LRMS (m/z): 413 $(M+1)^+$

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(2-metoxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(2-metoxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (50mg, 0,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 50 mg (100% de rendimiento) de la sal hidrocloruro del compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

LRMS (m/z): 313 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 108

1-(5-Bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

a) 1-(3-Bromo-2-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (2 g, 5,13 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 2,35 g (81% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 520 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-Bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

(2,30 g, 4,43 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 1,40 g (63% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 502 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 109

1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 1-Amino-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

Se suspendió hidruro de sodio (4,40 g, 0,11 mol, 60% en hexanos) en DMF (550 ml) en atmósfera de nitrógeno. Una vez enfriada la suspensión a - 5ºC, se añadió gota a gota 1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (11,0 g, 0,09 mol) disuelto en DMF (182 ml) y se agitó enérgicamente durante 30. Se añadieron 277ml más de DMF y después se introdujo O-(difenilfosforil)hidroxilamina (32,8g, 0,14 mol) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Una vez terminada la reacción, se añadió 1L de solución saturada de tiosulfato de sodio (x5H_2O) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 1h. Una vez a temperatura ambiente, se añadió 1L de etil éter y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 10,41 g (81,1% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 141 $(M+1)^+$

1-(2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

1-Amino-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (6g, 48,1 mmol) y ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (8,10g, 48,1 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (40 ml) y se enfrió en un baño de hielo. En atmósfera de argón, se añadió diisopropiletilamina (24,6 ml, 141,2 mmol) y, después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota una solución de T3P (35,7 ml, 60 mmol, 50% en acetato de etilo). Después de agitar durante 20 min a 0ºC, la reacción se dejó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con etil éter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 8,6g (83% de rendimiento) del producto final y se usaron en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 312 $(M+1)^+$

PREPARACIÓN 110

1-(5-Bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

a) 1-(3-Bromo-2-(3-metoxifenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (2 g, 5,13 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a. Se obtuvieron 2,10 g (83% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 481, 483 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-Bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(3-metoxifenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (2,10 g, 4,36 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 54b. Se obtuvieron 1,00 g (50% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 463, 465 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 111

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-Ciano-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (400 mg, 0,80 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a. Se obtuvieron 228 mg (64% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

La sal de dihidrocloruro del compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-ciano-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (228 mg, 0,51 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47b. Se obtuvieron 229 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 348 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 112

(S)-2-(1-Aminoetil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-Ciano-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (453 mg, 0,98 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a. Se obtuvieron 197 mg (49% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 410 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

La sal de dihidrocloruro del compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-ciano-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (195 mg, 0,48 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47b. Se obtuvieron 250 mg (100% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 310 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 113

2-(Clorometil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(Fenilsulfonil)-3-vinyl-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo.

Se añadió tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0) (170mg, 0,15 mmol) a una solución de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato[2] (2 g, 5,8 mmol) y etenil(tributil)estaño (2,3 ml, 7,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante 23 h en Ar a 100 °C, se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en una solución saturada de fluoruro de potasio en metanol y se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó a vacío y el producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en sílice (hexano/acetato de etilo) para dar a 1640 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título.

b) 3-Formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 1-(fenilsulfonil)-3-vinil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1640 mg, 5,63 mmol) en 45 ml de tetrahidrofurano se añadieron 4-óxido de 4-metilmorfolina (1,36 g, 11,3 mmol) y 2,4 ml (0,39 mmol) de una solución acuosa al 4% de tetróxido de osmio y la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, el material de partida se consumió completamente y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® usando tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó hasta sequedad, se recogió con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró para dar un residuo pardo que se llevó inmediatamente a la etapa siguiente. En este sentido, este residuo se disolvió en tetrahidrofurano (28 ml) y agua (3,4 ml) y se añadió peryodato de sodio sólido (1,8 g, 8,4 mmol) agitando la reacción vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se formó una suspensión y acabó la reacción. El producto se aisló añadiendo solución acuosa al 4% de bicarbonato de sodio (200 ml) y extrayendo con acetato de etilo (3x). La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para dar a 1,46 g (88% de rendimiento) del compuesto del título.

c) 3-(Difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,46 g, mmol) en diclorometano seco (25 ml) en un matraz schlenck a -75°C bajo Ar se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (1,64 ml, 12,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h y después se agitó a esta temperatura durante una noche. Al día siguiente, la reacción se terminó y se añadieron cuidadosamente 200 ml de solución acuosa al 4% de bicarbonato de sodio

manteniendo una agitación vigorosa durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capaa orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para dar a 1,4 g (85% de rendimiento) del compuesto del título.

d) 3-(Difluorometil)-N-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(difluorometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,16 g, 3,7 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 0,96 g (70% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

e) 3-(Difluorometil)-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(difluorometil)-*N*-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,96 g, 2,6 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44b. Se obtuvieron 0,6 g (98% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 237 $(M+1)^+$.

f) 1-Amino-3-(difluorometil)-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se añadieron 1,1 ml (1,1 mmol) de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio a una solución de 3-(difluorometil)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 0,42 mmol) y $DPPONH_2$ (*P,P*-difenilfosfinil amida, obtenible en Sigma Aldrich®, nº cat. 5994-87-6) (250 mg, 1,1 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. Se formó una suspensión espesa y se añadieron 4 mL más de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2x).La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 33% AcOEt/Hexanos) para dar 40 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 252 $(M+1)^+$.

g) 2-(Clorometil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-3-(difluorometil)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,167 g, 0,66 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2. Se obtuvieron 57 mg (28% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 310 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 114

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(4-Oxo-3-fenil-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se añadió tetrakis(trifenilfosfano) paladio(0) (90mg, 0,01 mmol) a una solución de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (100 mg, 0,23 mmol) y etenil(tributil)estaño (90 µl, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 24 h bajo Ar a 100 °C, cooled y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en una solución saturada de fluoruro de potasio en metanol y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó a vacío y el producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para dar a 65 mg (74% de rendimiento) del compuesto del título.

b) 1-(5-Formil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1-(4-oxo-3-fenil-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (37 mg, 0,1 mmol) en 0,8 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 4-óxido de 4-metilmorfolina (23 mg, 0,2 mmol) y 42 µl (0,01 mmol) de una solución acuosa al 4% de tetróxido de osmio y la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, el material de partida se consumió completamente y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® usando tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó hasta sequedad, se recogió con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró para dar un residuo pardo que se llevó inmediatamente a la etapa siguiente. En este sentido, este residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (60 µl) y se añadió peryodato de sodio sólido (31 mg, 0,14 mmol) agitando la reacción

vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se formó una suspensión y acabó la reacción. El producto se aisló añadiendo solución acuosa al 4% de bicarbonato de sodio y extrayendo con acetato de etilo (3x). La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para dar a 26 g (70% de rendimiento) del compuesto del título.

c) 1-(5-(Difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

A una solución de 1-(5-formil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,05 mmol) en diclorometano seco (10 ml) en un matraz schlenck a -75°C bajo Ar, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (1 ml, 7,63 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h y después se agitó a esta temperatura durante una noche. Al día siguiente, la reacción se terminó y se añadió cuidadosamente solución acuosa al 4% de bicarbonato de sodio manteniendo una agitación vigorosa durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capaa orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice (hexano/acetato de etilo) para dar a 316 mg (75% de rendimiento) del compuesto del título.

d) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(5-(difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (316 mg, 0,78 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 219 mg (92% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 305 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 115

***(R)*- 2-(1-Amino-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 3-*terc*-Butoxi-1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-*N*-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1 g, 5 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 42a. Se obtuvieron 0,72 g (32% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$.

b) 2-*terc*-butoxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-*terc*-butoxi-1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo 0,62 g, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 42b. Se obtuvieron 0,12 g (20% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.

c) *(R)*-2-(1-Amino-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se disolvieron 110 mg (0,26 mmol) de 2-*terc*-butoxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(R)*-*terc*-butilo en 40 µL de de metileno y se añadieron 40 µL de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió después en dioxano (2ml) y la solución se trató con solución 4M de HCl en dioxano (0,5 ml) agitando 10 minutos a esta temperatura y se evaporó hasta sequedad para obtener el hidrocloruro correspondiente 75 mg (91%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 271 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 116

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 4-Fluoro-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo[3] (1,14 g, 8,0 mmol) y anilina (2,2 ml, 24,0 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 1,09 g (64% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 205 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-4-fluoro-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluoro-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1,05 g, 5,1 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 1,14 g (84% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 220 $(M+1)^+$.

c) 1-(4-fluoro-2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-4-fluoro-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,95 g, 3,6 mmol) y ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47b. Se obtuvieron 1,28 g (91% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

d) 1-(6-Fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(4-fluoro-2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (1,15 g, 2,95 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73b para dar 0,68 g (62% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

e) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (0,64 g, 1,64 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 71b pero calentando la mezcla de reacción a 35ºC durante 5 horas para dar 0,59 g (96% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en forma de sal trifluoroacetato.

LRMS (m/z): 273 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 117

2-((*S*)-1-Aminoetil)-3-((*S*)-1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) *(S)*-N-(1-Feniletil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (8,0 g, 0,06 mol) y *(S)*-1-feniletanamina (24,7 ml, 0,19 mol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 10,4 g (75% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 215 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-1-Amino-N-(1-feniletil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de *(S)*-N-(1-feniletil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (11,5 g, 0,05 mol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 9,8 g (79% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 230 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-1-oxo-1-(2-((*S*)-1-feniletilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de *(S)*-1-amino-N-(1-feniletil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (3,50 g, 15,3 mmol) y ácido *(S)*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (2,89 g, 15,3 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 5,78 g (92% de rendimiento) del compuesto deseado.

d) *(S)*-1-(4-oxo-3-((*S*)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de *(S)*-1-oxo-1-(2-((*S*)-1-feniletilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,23 g, 13,1 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 68b para dar 4,40 g (85% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$.

e) 2-((*S*)-1-Aminoetil)-3-((*S*)-1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de *(S)*-1-(4-oxo-3-((*S*)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (4,34 g, 11,4 mmol) y

siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 71b pero calentando la mezcla de reacción a 35°C durante 5 horas para dar 4,27 g (95% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en forma de sal trifluoroacetato.

LRMS (m/z): 283 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 118

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) *N*-(2,6-Dimetilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (2 g, 18 mmol) y 2,6-dimetilanilina (2,75 g, 22,7 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 900 mg (23% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 215 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de *N*-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1080 mg, 5,04 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 1b para dar 324 mg (25% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 230 $(M+1)^+$.

c) 1-(2-(2,6-Dimetilfenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-bencilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (324 mg, 1,41 mmol) y *(S)*-2-(benciloxicarbonilamino)propanoic acid (347 g, 1,55 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 458 mg (75% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$.

d) 1-(3-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-bencilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-(2,6-dimetilfenil-carbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-bencilo (458 mg, 1,05 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 68b para dar 252 mg (58% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

e) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-bencilo (126 mg, 0,3 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 128C para dar 85 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 283 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 119

(*S*)-2-(Aminometil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 2-Oxo-2-(2-(1-feniletilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de *(S)*-1-amino-N-(1-feniletil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (3,50 g, 15,3 mmol) y ácido2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético (2,67 g, 15,3 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 5,79 g (89% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

b) (4-oxo-3-(1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)metilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 2-oxo-2-(2-(1-feniletilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (5,75 g, 14,9 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 68b para dar 2,34 g (35% de rendimiento, 81% de pureza) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 369 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(Aminometil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de (4-oxo-3-(1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)metilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (2,30 g, 81% de pureza, 5,1 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 71b pero calentando la mezcla de reacción a 35ºC durante 4 horas para dar 2,22 g (75% de rendimiento, 65% de pureza) del compuesto del título, aislado en forma de sal trifluoroacetato.

LRMS (m/z): 269 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 120

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (500 mg, 1,15 mmol) en THF anhidro (5 ml) puesta en un tubo schlenk bajo Ar, se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (1,8 ml, 2,88 mmol) at -78ºC. Esta mezcla se agitó durante 30 min. a -78ºC para producir el intercambio halógeno-metal. Después de este periodo, se añadió gota a gota una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)-bencenosulfonamida (475 mg, 1,5 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar durante una noche hasta temperatura ambiente y después se inactivó por adición de una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). Se añadió un poco más de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica total se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para obtener 606 mg de un residuo. Este producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 20% diclorometano/AcOEt) para dar 78 mg (18% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

b) 2-(1-Aminoetil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (78 mg, 0,21 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 65 mg

(rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 273 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 121

2-((*S*)-1-Aminoetil)-5-(1,2-dihidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) (1*S*)-1-(5-(1,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 1-(4-oxo-3-fenil-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (1,85 g, 4,9 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 4-óxido de 4-metilmorfolina (1,15 g, 9,8 mmol) y solución acuosa al 4% de tetróxido de osmio (2,1 ml, 0,3 mmol) y la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, el material de partida se consumió completamente y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® usando tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó hasta sequedad, se recogió con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,98 g (98% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 415 $(M+1)^+$.

b) 2-((*S*)-1-Aminoetil)-5-(1,2-dihidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de (1*S*)-1-(5-(1,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,5 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 112 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 315 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 122

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(hidroximetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(5-(Hidroximetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

A una solución de 1-(5-formil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (400 mg, 1,1 mmol) en 20 mL de metanol se añadió $NaBH_4$ (30 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 30% de hexano/AcOEt) para dar 301 mg (75%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(hidroximetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(hidroximetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (300 mg, 0,8 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 233 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 285 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 123

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(3-(3,5-Difluorofenil)-4-oxo-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (1,00 g, 2,1 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 114a para dar 0,71 g (76% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-(3,5-Difluorofenil)-5-formil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-vinyl-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (0,70 g, 1,7 mmol)

y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 114b para dar 0,62 g (88% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 419 $(M+1)^+$.

c) 1-(5-(Difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-formil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (0,62 g, 1,5 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 114C para dar 0,45 g (68% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

d) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (0,45 g, 1,0 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 0,36 g (94% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 341 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 124

(S)-2-(1-Aminoetil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(3-Bromo-2-(2-clorobencilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (310 mg, 0,8 mmol) y (2-clorofenil)metanamina (385 µL, 3,2 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 259 mg (65% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 499, 501 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-Bromo-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(2-clorobencilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (296 mg, 0,6 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73b para dar 38 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 481, 483 $(M+1)^+$.

c) 1-(3-(2-clorobencil)-5-ciano-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (38 mg, 0,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a para dar 20 mg (59% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 428 $(M+1)^+$.

d) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (16 mg, 0,04 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 13 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 328 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 125

1-(2-(Benciloxicarbonilamino)propanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo

a) 3-Bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo[2] (6,59 g, 19,2 mmol) en 132 mL de metanol se añadió MeONa (1,55 g, 28,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se

repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (0% a 30% de hexano/AcOEt) para dar 3,32 g (85%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 203, 205 $(M+1)^+$.

b) 1-Amino-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,30 g, 16,2 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 35b para dar 3,42 g (48% de rendimiento, 50% de pureza) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 218, 220 $(M+1)^+$.

c) 1-(2-(Benciloxicarbonilamino)propanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (9,05 g, 25,6 mmol) y ácido *(S)*-2-(benciloxicarbonilamino)propanoico (5,72 g, 25,6 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 9,73 g (84% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 424, 426 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 126

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(3-bromo-2-(5-fluoropiridin-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-bencilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(benciloxicarbonilamino)propanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (2,00 g, 4,7 mmol) y 5-fluoropiridin-3-amina (4,23 g, 37,6 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 1,65 g (69% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 504, 506 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-Bromo-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-bencilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(5-fluoropiridin-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-bencilo (1,50 g, 3,0 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73b para dar 0,40 g (28% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 486, 488 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-bencilo (100 mg, 0,21 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 127C para dar 53 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 274 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 127

_(S)_-2-(1-Aminoetil)-3-(pirimidin-5-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(3-bromo-2-(pirimidin-5-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-bencilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(benciloxicarbonilamino)propanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (0,81 g, 1,91 mmol) y pirimidin-5-amina (1,45 g, 15,3 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 0,58 g (62% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 487, 489 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-bromo-4-oxo-3-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-bencilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(pirimidin-5-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-bencilo (0,57 g, 1,17 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73b para dar 0,33 g (61% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 469, 471 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(pirimidin-5-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 1-(5-bromo-4-oxo-3-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-bencilo (40 mg, 0,09 mmol) en 4 mL de metanol se añadieron Et_3N (24 µL, 0,18 mmol) y Pd/C 10% (20 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno (2,1 kh/cm^2, 30 psi) durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 20 mg (89%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 257 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 128

(*S*)-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 4-(Benciloxi)-1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,65 g, 3,2 mmol) y ácido *(S)*-4-(benciloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico (1,0 g, 3,2 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 1,57 g (96% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 493 $(M+1)^+$.

b) 3-(Benciloxi)-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 4-(benciloxi)-1-oxo-1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)butan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (1,57 g, 3,2 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73b para dar 0,81 g (53% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 475 $(M+1)^+$.

c) 3-Hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

A una solución de 3-(benciloxi)-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (0,65 g, 1,37 mmol) en 33 mL de metanol, se añadió Pd/C 10% (0,65 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno

(2,1 kh/cm^2, 30 psi) durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 0,52 g (99%) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

d) *(S)*-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 3-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (0,30 g, 0,8 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 0,24 g (85% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 285 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 129

(*S*)-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 3-(benciloxi)-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se obtuvo como subproducto en la Preparación 128b.

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

b) 3-Hidroxi-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-(benciloxi)-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (200 mg, 0,5 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 128C para dar 152 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 309 $(M+1)^+$.

c) *(S)*-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 3-hidroxi-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (150 mg, 0,5 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 96 mg (73% de

rendimiento, 91% de pureza) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 245 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 130

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(3-bromo-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-bencilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(benciloxicarbonilamino)propanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de (*S*)-metilo (2,00 g, 4,7 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,00 g, 18,5 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 1,32 g (51% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 554, 556 $(M+1)^+$.

b) 1-(5-bromo-4-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-bencilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-bromo-2-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-bencilo (1,32 g, 2,4 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 68b para dar 0,71 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 536, 538 $(M+1)^+$.

c) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-4-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-bencilo (1,00 mg, 1,9 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 127C para dar 0,55 g (92% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 324 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 131

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 1-(5-ciano-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-bencilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-bencilo (240 mg, 0,5 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a para dar 170 mg (71% de rendimiento, 90% de pureza) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 433 $(M+1)^+$.

b) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-ciano-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-bencilo (170 g, 0,4 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 128c pero la mezcla se hidrogenó a 0,98 kg/cm^2 (14 psi) para dar 114 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 299 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 132

2-(1-Aminociclopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-(Fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-N-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,30 g, 1,5 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (0,30 g, 1,5 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 0,55 g (91% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

b) 1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (0,54 g, 1,4 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 68b para dar 0,42 g (74% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 367 $(M+1)^+$.

c) 2-(1-Aminociclopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (0,41 g, 1,1 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 0,33 g (98% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 267 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 133

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-Oxo-1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (900microl, 8,69mmol) a una solución de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de (*S*)-metilo (900mg, 2,89mmol, Preparación 109) en tolueno (36ml). Se añadió una solución 2M de trimetil aluminio en tolueno (7ml, 14,00mmol) y se agitó a 80°C durante una noche. Se añadieron agua (50ml) y una solución 0,5M de tartrato de sodio (25ml). Se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (617mg, 56%).

LRMS (m/z): 381 (M+1)+

b) 1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se añadió bromo (200 µl, 3,905mmol) a una solución de trifenilfosfina (500mg, 1,91mmol) en diclorometano seco (10ml) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 30min. Se añadió trietilamina (1,14ml, 8,179mmol) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 5min. Se añadió una solución de 1-

oxo-1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (517mg, 1,36mmol) en diclorometano seco (5ml) a la solución anterior y se agitó en atmósfera inerte a 60ºC durante 1h.

Se añadieron una solución acuosa al 4% de NaHCO3 (100ml) y diclorometano (75ml) a la reacción bruta. La capa orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases cartridge y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 10ml de THF/DMF 9:1 y se añadió metanotiolato de sodio (172mg, 2,45mmol). Se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa al 4% de $NaHCO_3$ y acetato de etilo se añadieron a la reacción bruta. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (1180mg, 60% de pureza aprox., 100%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 363 (M+1)+

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadió HCl 4M en dioxano (24ml, 96mmol) a 1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (1180mg, 60% de pureza, 1,95mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se concentró a vacío. Se añadió agua y se lavó con diclorometano. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio a la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, filtró y concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (287mg, 85% de pureza, 48%).

LRMS (m/z): 263 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,41 (d, 3 H) 1,55 - 1,82 (m, 2 H) 2,13 (s, 2 H) 2,64 - 2,89 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 3,80 - 4,01 (m, 2 H) 4,10 - 4,27 (m, 1 H) 4,58 - 4,75 (m, 1 H) 6,52 (dd, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 1 H)

PREPARACIÓN 134

(S)-2-(1-Aminoetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-oxo-1-(2-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se añadió 2,2,2-rifluoroetanamina (680microlitros, 8,66mmol) a una solución de 1-(2-

(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 2,89 mmol) en tolueno (36ml). Se añadió una solución 2M de trimetil aluminio en tolueno (7ml, 14,00mmol) y se agitó a 80°C durante una noche. Se añadieron agua (50ml) y una solución 0,5M de tartrato de sodio (25ml). Se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (1,021g, 93%).

LRMS (m/z): 379 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,20 - 1,30 (d, 3 H) 1,34 - 1,43 (s, 9 H) 3,80 - 4,03 (m, 2 H) 4,03 - 4,17 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 6,80 - 6,93 (m, 2 H) 6,96 - 7,17 (m, 1 H) 8,39 - 8,56 (m, 1 H) 11,09 - 11,27 (s, 1 H)

b) 1-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se añadió bromo (350 µl, 6,83mmol) a una solución de trifenilfosfina (895mg, 3,41mmol) en diclorometano seco (18ml) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 30min. Se añadió trietilamina (2,00ml, 14,35mmol) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 5min. Se añadió una solución de 1-oxo-1-(2-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (921 mg, 2,43 mmol) en diclorometano seco (9 ml) a la solución anterior y se agitó en atmósfera inerte at 60°C durante 1h. Se añadieron una solución acuosa al 4% de NaHCO3 (180ml) y diclorometano (135ml) a la reacción bruta. La capa orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases cartridge y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 18ml de THF/DMF 9:1 y se añadió metanotiolato de sodio (307mg, 4,38mmol). Se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa al 4% de $NaHCO_3$ y acetato de etilo se añadieron a la reacción bruta. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (2300 mg, 50% de pureza aprox., 100%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 361 (M+1)+

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadió HCl 4M en dioxano (37ml, 148mmol) a 1-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (2,30 g, 50% de pureza, 3,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se concentró a

vacío. Se añadió agua y se lavó con diclorometano. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (50 ml) a la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, filtró y concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (526mg, 58% de rendimiento).

LRMS (m/z): 261 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,42 (d, 3 H) 2,20 (s, 2 H) 3,86 - 4,16 (q, 1 H) 4,88 - 5,40 (m, 2 H) 6,60 (dd, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,47 - 7,81 (m, 1 H)

PREPARACIÓN 135

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-ciclobutilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(2-(Ciclobutilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133a, partiendo de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 2,66 mmol) y ciclobutanamina (0,68 ml, 7,98 mmol). Después de cromatografía en fase inversa, se obtuvo el compuesto del título (229mg, 25%).

LRMS (m/z): 351 (M+1)+

b) 1-(3-Ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133b, partiendo de 1-(2-(ciclobutilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (204mg, 0,58 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (424mg, 25% de pureza, 50%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 333 (M+1)+

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-ciclobutilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133c, partiendo de 1-(3-ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo

(424 mg, 25% de pureza, 0,32 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (107 mg, 83% de pureza, 100%)

LRMS (m/z): 233 (M+1)+

PREPARACIÓN 136

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-ciclopropilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 1-(2-(Ciclopropilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133a, partiendo de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 80% de pureza, 2,28 mmol) y ciclopropanamina (0,48 ml, 6,86 mmol). Después de 3,5h agitando a 80ºC se obtuvo el compuesto del título (589 mg, 77%).

LRMS (m/z): 337 (M+1)+

b) 1-(3-Ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133b, partiendo de 1-(2-(ciclopropilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (589 mg, 1,75 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (1,18 g, 100%)

LRMS (m/z): 319 (M+1)+

c) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-ciclopropilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133c, partiendo de 1-(3-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (1,18g, 3,37mmol). Se obtuvo el compuesto del título (311mg, 69% de pureza, 29%)

LRMS (m/z): 219 (M+1)+

PREPARACIÓN 137

2-((*S*)-1-Aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) (2*S*)-1-oxo-1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió trietilamina anhidra (600 µl, 4,31 mmol) a una solución de tetrahidro-2*H*-piran-3-amina.HCl (600 mg, 4,36 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. Se añadieron una solución de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 2,90 mmol) en tolueno (36 ml) y una solución 2M de trimetilaluminio en tolueno (7 ml, 14 mmol). La solución obtenida se agitó a 80ºC durante 2h.
Se añadieron agua (70ml) y una solución 0,5M de tartrato de sodio (35ml). Se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (750 mg, 68%).

LRMS (m/z): 381 (M+1)+

b) (1*S*)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió bromo (283 µl, 5,52mmol) a una solución de trifenilfosfina (727mg, 2,77mmol) en diclorometano seco (15ml) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 30min. Se añadió trietilamina (1,65 ml, 11,83 mmol) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió una solución de (2S)-1-oxo-1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (750 mg, 1,97 mmol) en diclorometano seco (7 ml) a la solución anterior y se agitó en atmósfera inerte at 60ºC durante 1h. Se añadieron una solución acuosa al 4% de $NaHCO_3$ (145ml) y diclorometano (110ml) a la reacción bruta. La capa orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases cartridge y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 15ml de THF/DMF 9:1 y se añadió metanotiolato de sodio (250mg, 3,57mmol). Se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa al 4% de $NaHCO_3$ y acetato de etilo se añadieron a la reacción bruta. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (1163 mg, 60% de pureza aprox., 100%) suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 363 (M+1)+

c) 2-((*S*)-1-Aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadió HCl 4M en dioxano (24ml, 96mmol) a (1S)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (1163 mg, 1,93 mmol, 60% de pureza) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se concentró a vacío. Se añadió agua y se lavó con diclorometano. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (50 ml) a la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, filtró y concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título (278mg, 55%).

LRMS (m/z): 263 (M+1)+

PREPARACIÓN 138

***(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(isoxazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) 1-(2-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133a, partiendo de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (854 mg, 2,17 mmol) e isoxazol-3-amina (0,48ml, 6,50 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (919mg, 55% de pureza, 64%).

LRMS (m/z): 364 (M+1)+

b) 1-(3-(Isoxazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133b, partiendo de 1-(2-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo
(919 mg, 55% de pureza, 1,39 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (1,34g, 17% de pureza, 47%)

LRMS (m/z): 346 (M+1)+

c) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(isoxazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 133c, partiendo de 1-(3-(isoxazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo
(1,34 g, 17% de pureza, 0,66 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (188 mg, 100%)

LRMS (m/z): 246 (M+1)+

PREPARACIÓN 139

3-(Benciloxi)-1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

a) 1-(4-(benciloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de (*S*)-metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-amino-3-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,83 g, 12,9 mmol) y ácido *(S)*-4-(benciloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico (4,0 g, 12,9 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 73a. Se obtuvieron 6,12 g (93% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 510, 512 $(M+1)^+$.

b) 4-(Benciloxi)-1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-(benciloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanamido)-3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de (*S*)-metilo (4,0 g, 7,8 mmol) y 3,5-difluoroanilina (5,1 g, 39,0 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 44a. Se obtuvieron 3,2 g (66% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 607, 609 $(M+1)^+$.

c) 3-(Benciloxi)-1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 4-(benciloxi)-1-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

(2,14 g, 3,52 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 68b para dar 1,66 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 589, 591 (M+1)+.

PREPARACIÓN 140

(*S*)-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

a) 3-(Benciloxi)-1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-(benciloxi)-1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,81 g, 1,37 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 26a para dar 0,80 g (54% de rendimiento, 59 % de pureza) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 637 (M+1)+.

b) 3-(Benciloxi)-1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (S)-terc-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-(benciloxi)-1-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,40 g, 0,63 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 26b para dar 0,32 g (87% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 579 (M+1)+.

c) 1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-3-hidroxipropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-(benciloxi)-1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,32 g, 0,55 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 128C para dar 0,26 g (98% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 489 (M+1)+.

d) (*S*)-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-3-hidroxipropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,25 g, 0,51 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81b para dar 0,21 g (95% de rendimiento) del compuesto del título, aislado en la forma de sal hidrocloruro.

LRMS (m/z): 389 (M+1)+.

PREPARACIÓN 141

a) 3-(Benciloxi)-1-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-(benciloxi)-1-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,81 g, 1,37 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 47a para dar 0,57 g (77% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 536 (M+1)+.

b) (S)-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

En atmósfera de hidrógeno, a una solución de 3-(benciloxi)-1-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,25 g, 0,47 mmol) en 1,9 mL de diclorometano, se añadió una solución de tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (1,41 ml, 1,41 mmol) se añadió a -78ºC, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO3 la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío para dar 0,17 g (77% de rendimiento, 73 % de pureza) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 346 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 142

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

a) 1-(2-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *(S)*-metilo (900 mg, 2,89 mmol) y 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-amina (1,24 g, 6,10 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 27a para dar 1,02 g (100% de pureza, 73% de rendimiento) del compuesto del título después de purificar por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 100% AcOEt/hexanos).

LRMS (m/z): 483 $(M+1)^+$.

b) 1-(3-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

Se añadió bromo (151 µL, 2,95 mmol) gota a gota a una solución de trifenilfosfina (780 mg, 2,97 mmol) en diclorometano (8 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min, y se añadieron trietilamina (1,18 ml, 8,47 mmol) y una solución de 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (1,02 g, 2,11 mmol) en 16 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, y después se vertió en solución al 4% de $NaHCO_3$. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y la materia volátil se separó a presión reducida. El residuo se redisolvió en una mezcla de 40 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de dimetilformamida, se añadió tiometóxido de sodio (0,44 g, 6,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después de verter sobre 4% $NaHCO_3$, se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y la materia volátil se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 70% AcOEt/hexanos) para dar 0,86 g (88% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 465 $(M+1)^+$.

c) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (860 mg,

1,85 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c. Se obtuvieron 540 mg (75% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 365 $(M+1)^+$.

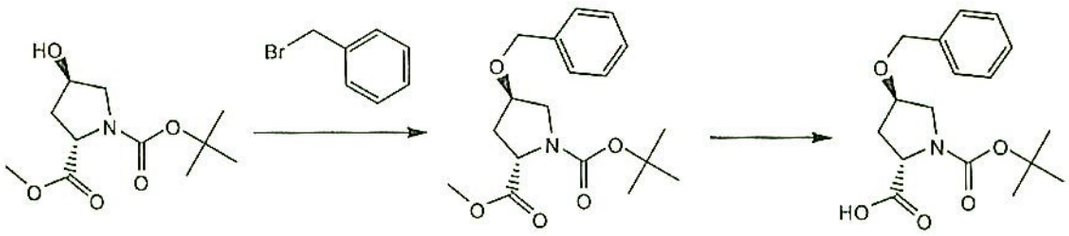
d) (*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (290 mg, 39% de rendimiento) se obtuvo a partir de (*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 483 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 143

(2*S*,4*R*)-4-(bencilooxi)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico



a) 4-(benciloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*terc*-butilo 2-metilo

4-Hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*terc*-butilo 2-metilo (2,65 g, 10,80 mmol) se disolvió en dimetilformamida (75 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (60% en hexanos, 0,57 g, 23,75 mmol) y se agitó durante 10 min. A esta solución, se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,39 ml, 11,69 mmol) disuelto en diclorometano (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo redisolvió en acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 3,93 g (77%) del producto final, lo suficientemente puro para ser usado tal cual en la siguiente etapa de la síntesis.

LRMS (m/z): 336 $(M+1)^+$

b) Ácido (2*S*,4*R*)-4-(bencilooxi)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico

4-(Benciloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*terc*-butilo 2-metilo (2,78 g, 8,29 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH y THF (30 ml) y se añadió NaOH 2N (12,5 ml, 26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2h, los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después la fase acuosa se enfrió a 0 °C y

seguidamente se aciduló con ácido clorhídrico concentrado. Esta fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 2,01 g (76%) del compuesto final, lo suficientemente puro para ser usado tal cual en la siguiente etapa de la síntesis.

LRMS (m/z): 322 $(M+1)^+$

PREPARACIÓN 144

4-(Benciloxi)-2-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo

a) 4-(Benciloxi)-2-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo

1-Amino-3-bromo-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1,5 g, 4,75 mmol), ácido (2*S*,4*R*)-4-(benciloxi)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,99 g, 3,08 mmol) y diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,08 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (30 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se añadió gota a gota T3P (solución al 50% en acetato de etilo, 2,1 ml, 7,19 mmol) disuelto en DMF (5 ml). Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48h. A esta mezcla, se añadió agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 25% de hexanos/AcOEt) para dar 1,42 g (74% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 620 $(M+1)^+$.

b) 4-(Benciloxi)-2-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(benciloxi)-2-(3-bromo-2-(3,5-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (1,42 g, 2,29 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 142b. Se obtuvieron 648 mg (47% de rendimiento) del compuesto deseado.

LRMS (m/z): 602 $(M+1)^+$.

PREPARACIÓN 145

4-(Benciloxi)-2-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo

a) 4-(Benciloxi)-2-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 4-(benciloxi)-2-(5-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (648 mg, 1,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 26a para dar 326 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 649 (M+1)+.

b) 4-(Benciloxi)-2-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo

4-(Benciloxi)-2-(3-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (125 mg, 0,19 mmol) se disolvió en piridina (10 ml) y se añadió cianuro de cobre (I)(210 mg, 2,32 mmol). El recipiente de reacción se cerró, se purgó con nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 5h en un aparato microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 105 mg (100%) del compuesto final, lo suficientemente puro para ser usado tal cual en la siguiente etapa de la síntesis.

LRMS (m/z): 548 (M+1)+

PREPARACIÓN 146

2-((2*S*,4*R*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

a) 2-((2*S*,4*R*)-4-(bencilooxi)pirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó a partir de 4-(benciloxi)-2-(5-ciano-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (105 mg, 0,19 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 37 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 448 (M+1)+.

b) 2-((2*S*,4*R*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

Una mezcla de 2-((2*S*,4*R*)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (37 mg, 0,08 mmol), 23 mg (0,12 mmol) de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (preparado de acuero con el procedimiento descrito en WO2010151735A2) y 60 µL (0,34 mmol) de diisopropilamina en 5 mL de *terc*-butanol se calentó con agitación a 100 °C durante una noche. Después el disolvente se separó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (20 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 566 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 1

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Una mezcla de 5-cloro-2-(clorometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (90 mg, 0,25 mmol) y adenina (43 mg, 0,32 mmol) se suspendió en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) y se añadió carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmol) agitando la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Al final de este periodo, se añadió diclorometano yla materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad y se maceró con dimetilsulfóxido proporcionando 57 mg (51% de rendimiento) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

LRMS (m/z): 407 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H).

EJEMPLO 2

2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-5-cloro-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

En un tubo resistente a microondas, una mezcla de 2-(aminometil)-5-cloro-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (85 mg, 0,29 mmol), 6-bromopirimidin-4-amina

(102 mg, 0,59 mmol), y DIEA (205 µL, 1,2 mmol) se disolvió en terc-butanol (3 mL) y se calentó a 140ºC con agitación durante 20 horas. Al día siguiente, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera,se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 180 mg de un residuo que se purificó usando un cartucho con 5 g de sílice Bond Elut, eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol para obtener 5 mg del compuesto del título (4% de rendimiento).

LRMS (m/z): 382 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 3

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-ciclopropil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(clorometil)-5-ciclopropil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (107 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1. El aislamiento del compuesto se hizo por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para dar 12 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 413 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,05 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,22 (s, 2H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 0,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 0,70 – 0,56 (m, 2H).

EJEMPLO 4

2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 2-(clorometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (90 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (4 mL), se añadieron 9*H*-purin-6-amina (38 mg, 0,28 mmol) y carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Se obtuvo el producto esperado (25 mg, 29% de rendimiento).

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,06 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,50 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 3 H), 7,25 (s, 2 H), 7,00 (dd, J=4,30,

1,56 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J=4,30, 2,74 Hz, 1 H), 5,07 (d, J=16,80 Hz, 1 H), 4,82 (d, J=16,80 Hz, 1 H), 2,09 (s, 3 H).

EJEMPLO 5

2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

100 mg (0,39 mmol) de 2-(aminometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 76 mg (0,44 mmol) de 6-bromopirimidin-4-amina y 140 µL (0,80 mmol) de DIEA se suspendieron en 2 mL de terc-butanol y y la mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante una noche. Después de una adición extra de 76 mg (0,44 mmol) de 6-bromopirimidin-4-amina y 140 µL (0,80 mmol) de DIEA la reacción se calentó a 80 ºC durante 70 horas. Después, se evaporaron los disolventes a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) y después por HPLC preparativa (columna Symmetry Prep C_{18}, mezcla de eluyentes A/B 20% B a 20% B, en un gradiente de 10 min) para dar 18 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 348 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 6

4-((4-Oxo-3-*o*-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)picolinamida

Una mezcla de 2-(aminometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (102 mg, 0,4 mmol), 4-bromopicolinamida (105 mg, 0,52 mmol) y DIEA (200 µL, 1,13 mmol) en *n*-butanol (2,2 mL) se hizo reaccionar bajo irradiación con microondas a 190ºC durante 22 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener 7 mg del compuesto del título (4,6%).

LRMS (m/z): 375 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,38 (s, 2 H), 8,01 (d, J=5,86 Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,23 - 7,40 (m, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 6,93 - 7,04 (m, 1 H), 6,62 (dd, J=4,30, 2,74 Hz, 1 H), 6,38 - 6,53 (m, 1 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H)

EJEMPLO 7

2-((2-Aminopiridin-4-ilamino)metil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

150 mg (0,59 mmol) de 2-(aminometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 104 mg (0,60 mmol) de 4-bromopiridin-2-amina y 105 µL (0,60 mmol) de DIEA se disolvieron en 2 mL de terc-butanol y se agitó a 180 ºC bajo irradiación con microondas durante 5,5 horas. Después, el disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/MeOH/NH4OH, 100:8:1) para dar 57 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 347 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 – 7,29 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,85 – 3,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

EJEMPLO 8

2-((9*H*-Purin-6-ilamino)metil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

100 mg (0,39 mmol) de 2-(aminometil)-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 86 mg (0,43 mmol) de 6-bromo-9H-purina y 151 µL (0,87 mmol) DIEA se disolvieron en 5 mL de terc-butanol y se agitó a 80 ºC durante una noche. Después, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para dar 42 mg (29% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 4,20 (s ancho, 2H), 2,19 (s, 3H).

EJEMPLO 9

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclohexilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

2-(Clorometil)-3-ciclohexilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (140 mg, 0,53 mmol), 9*H*-purin-6-amina (91 mg, 0,67 mmol) y carbonato de potasio (93 mg, 0,67 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida en atmósfera de argón y la reacción se agitó

durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, se añadió diclorometano y el sólido resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad dando un residuo de 176 mg que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol) para obtener 7 mg del compuesto del título (3,4% de rendimiento).

LRMS (m/z): 365 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,32 (s ancho, 2H), 6,90 – 6,77 (m, 1H), 6,57 – 6,47 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 1,63 - 0,96 (m, 10H).

EJEMPLO 10

2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

50 mg (0,17 mmol) de 2-(clorometil)-5-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 25,8 mg (0,19 mmol) de 9H-purin-6-amina y 26,4 mg de carbonato de potasio se disolvieron en 2,5 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El aceite resultante se purificó por cromatografía instantánea (DCM a 5% de MeOH/DCM) para dar 52 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 11

2-((9*H*-Purin-6-iltio)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 2-(clorometil)-5-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (108 mg, 0,38 mmol) en 7,5 mL de *N,N*-dimetilformamida se añadió 9*H*-purina-6-tiol (57 mg, 0,37 mmol) y carbonato de potasio (52 mg, 0,38 mmol) y se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener 35 mg del compuesto del título (23%).

LRMS (m/z): 404 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

EJEMPLO 12

2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-6-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

289 mg (1,00 mmol) de 2-(clorometil)-6-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 163 mg (1,21 mmol) de 9H-purin-6-amina y 278 mg (2,01 mmol) de carbonato de potasio se disolvieron en 8 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó por HPLC preparativa (columna Symmetry Prep C18, mezcla de eluyentes A/B, gradiente de 40% de B a 52% de B, en 12 min) para dar 116 mg (29% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 5H), 7,24 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,04 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

EJEMPLO 13

2-((9*H*-Purin-6-iltio)metil)-6-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

289 mg (1,00 mmol) de 2-(clorometil)-6-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 183 mg (1,21 mmol) de 7H-purina-6-tiol y 277 mg (2,01 mmol) de carbonato de potasio se disolvieron en 8 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separó a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa (columna Symmetry Prep C18, mezcla de eluyentes A/B en un gradiente de 50% de B a 63% de B, en 13 min) para dar 133 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 404 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 - 7,16 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 4,41 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

EJEMPLO 14

2-(1-(6-Amino-9*H*-purin-9-il)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 100 mg (0,37 mmol) de 2-(1-cloroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona en 5 mL de DMF, se añadieron 55 mg (0,41 mmol) de 9H-

purin-6-amina y 55 mg (0,40 mmol) de carbonato de potasio. Se agitó a 60 °C durante una noche. Después se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía instantánea (5% de MeOH en diclorometano). Se obtuvieron 20 mg (15% de rendimiento) del producto del título.

LRMS (m/z): 373 (M+1)+.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,27 - 7,80 (m, 2H), 7,82 – 6,88 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,49 (q, J = 6,25 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 5,86 Hz, 3H).

EJEMPLO 15

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

90 mg (0,34 mmol) de (S)-2-(1-aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 134 mg (0,67 mmol) de 6-bromo-9H-purina y 174 mg (1,35 mmol) de DIEA se suspendieron en 3 mL de terc-butanol y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 40 horas. Después, el disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (59 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,34 (m, 4H), 6,93 (dd, 1H), 6,64 - 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 1,98 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

EJEMPLO 16

(*S*)-2-(1-(6-Aminopirimidin-4-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

100 mg (0,37 mmol) de (S)-2-(1-aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 130 mg (0,75 mmol) de 6-bromopirimidina-4-amina y 130 µL (0,75 mmol) de diisopropiletilamina se suspendieron en 2 mL terc-butanol y la mezcla se calentó a 190 °C durante 3 horas bajo irradiación con microondas. Después, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por HPLC preparativa (columna Symmetry Prep C18, mezcla de eluyentes A/B en un gradiente de 5% B a 45% B, en 30 min). Se obtuvieron 10 mg (7% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 362 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 – 7,38 (m, 5H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,64 – 6,49 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 2H), 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 17

_(S)_-2-(1-(2-Amino-9_H_-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

60 mg (0,34 mmol) de (S)-2-(1-aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 76 mg (0,45 mmol) de 6-cloro-9H-purin-2-amina y 78 µL (0,45 mmol) de diisopropiletilamina se suspendieron en 2 mL terc-butanol y la mezcla se calentó a 150 ºC durante 1,5 horas bajo irradiación con microondas. Después, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por HPLC preparativa (columna Symmetry Prep C18, mezcla de eluyentes A/B en un gradiente de 10% B a 40% B, en 25 min). Se obtuvieron 12 mg (13% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 402 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,62 – 7,42 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 1,83 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 18

_(S)_-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Una suspensión de 125 mg (0,33 mmol) de (S)-2-(1-aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 56 mg (0,36 mmol) de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2010151735A2) y 170 µL (0,98 mmol) de diisopropilamina en 4 mL de terc-butanol se calentó con agitación a 120 ºC durante una noche. Después, el disolvente se separó a vacío y el producto se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/MeOH/NH4OH, 100:8:1) a lo que siguió una segunda purificación por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (58 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,23 (s, 2H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,64 – 6,57 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 1,86 (ddt, J = 28,8, 13,9, 7,1 Hz, 2H), 0,75 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 19

_(R)_-2-(1-(9_H_-Purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

70 mg (0,26 mmol) de 2-(1-aminopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona racémica, 106 mg (0,53 mmol) de 6-bromo-9H-purina y 134 mg (1,04 mmol) de DIEA se suspendieron en 4 mL de terc-butanol y la mezcla se calentó hasta 80 ºC durante 40 horas. Después, el disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener 50 mg (50% de rendimiento) de 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona racémica.

Los dos enantiómeros se separaron por HPLC quiral con una columna Chiralpack IA (5 µm, 20x250 mm), eluyendo con una mezcla de heptano/isopropanol/dietilamina (85/15/0,1) y se obtuvieron 15 mg (15% de rendimiento) del enantiómero del título, lo que correspondía con el segundo pico en eluir (e.e. > 99,5%).

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 4,2, 1,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 4,2, 2,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

EJEMPLO 20

_(S)_-2-(1-(9_H_-Purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

90 mg (0,34 mmol) de *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 134 mg (0,67 mmol) de 6-bromo-9*H*-purina y 174 µL (1,35 mmol) de diisopropiletilamina se suspendieron en 3 mL *terc*-butanol y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 40 horas. Después, el disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como

eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (59 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 8,19 – 7,95 (m, 3H), 7,68 – 7,42 (m, 4H), 7,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 4,2, 2,7 Hz, 1H), 4,95 – 4,69 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 21

_(S)_-2-(1-(2-Amino-9_H_-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

75 mg (0,29 mmol) de _(S)_-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona, 100 mg (0,59 mmol) de 6-cloro-9_H_-purin-2-amina y 154 µL (0,88 mmol) de diisopropiletilamina se suspendieron en 2 mL de 2-propanol y la mezcla se calentó a 170 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. Después, el disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (26 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 22

_(S)_-2-(1-(6-Aminopirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

100 mg (0,39 mmol) de _(S)_-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona, 136 mg (0,78 mmol) de 6-bromopirimidin-4-amina y 274 µL (1,57 mmol) de diisopropiletilamina se suspendieron en 2 mL de _N_-metilpirrolidona y la mezcla se calentó a 170 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas, después a 180 °C durante 2 horas y después a 200 °C durante 4 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se

lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa (columna Symmetry Prep C18, mezcla de eluyentes A/B de 5% de B a 45% de B, en un gradiente de 30 min). Se obtuvieron 23 mg (17% de rendimiento) como un sólido.

LRMS (m/z): 348 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 23

_(S)_-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

35 mg (0,14 mmol) de _(S)_-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona, 23 mg (0,15 mmol) de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (preparado de acuero con el procedimiento descrito en WO2010151735A2) y 72 µL (0,41 mmol) de diisopropiletilamina se calentaron en _terc_-butanol (2 mL) durante 21 horas. Después, el disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (0-10% de metanol en diclorometano) para dar 26 mg (51% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 348 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 4,6, 2,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,20 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 4,99 – 4,77 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 24

2-(1-(6-Amino-9_H_-purin-9-il)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

340 mg (0,90 mmol) de 2-(1-yodoetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona, 194 mg (1,44 mmol) de 9H-purin-6-amina y 310 mg (2,24 mmol) de carbonato de potasio se calentaron en DMF (10 mL) a 50 °C durante una noche. Después, el disolvente se separó a vacío y se añadió agua al residuo. Precipitó un sólido blanco y se agitó en agua durante una noche. Después, el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y el producto se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a

diclorometano/MeOH/NH4OH, 100:8:1) para dar 116 mg (34% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (tt, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,09 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 5,44 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 25

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-*o*-tolil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(clorometil)-3-*o*-tolil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (2 mg, 0,006 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1. El aislamiento del compuesto se hizo por purificación sobre un cartucho de sílice Bond Elut de 5 g, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol para dar 1 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título puro.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 26

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) A una solución de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (125 mg, 0,2 mmol) en 2,5 mL de 1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 132 µL de anilina (1,45 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una noche. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con acetato de etilo (2x40 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con más solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4%, agua y salmuera, y se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 187 mg de un sólido que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (hexano/acetato de etilo). Después de purificar, se obtuvieron 136 mg de [9-(2-{[2-(anilinocarbonil)-3-cloro-1H-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9H-purin-6-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo (91% de rendimiento).

b) A una solución de [9-(2-{[2-(anilinocarbonil)-3-cloro-1H-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9H-purin-6-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo (120 mg, 0,2 mmol) en 1,6 mL de 1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 179 µL de oxicloruro de fósforo (2 mmol) en 0,8 mL de 1,4-dioxano seco y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad co-evaporando con tolueno para separar trazas de oxicloruro de fósforo y el residuo se suspendió en 1.2 mL de amoniaco 7N en metanol calentando la reacción a 60ºC durante una noche. Al final de este periodo, la mezcla de reacción enfriada se vertió en 25 mL de una mezcla 1/1 de agua/salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 45 mg de un sólido que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Después de purificar, se obtuvieron 14 mg del compuesto del título de este ejemplo (18% de rendimiento).

LRMS (m/z): 393 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 5H), 7,23 (s, 2H), 6,66 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H).

EJEMPLO 27

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) A una solución de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (110 mg, 0,21 mmol) en 2 mL de 1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 160 µL de 3-metoxianilina (1,25 mmol)y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una noche. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con acetato de etilo (2x40 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con más solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4%, agua y salmuera, y se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar un residuo de 280 mg que se sometió a purificación usando un cartucho de sílice Bond Elut de 10g eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Después de purificar se obtuvieron 65 mg de [9-(2-{[2-(3-metoxifenilcarbamoil)-3-cloro-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (42% de rendimiento).

b) A una solución de [9-(2-{[2-(3-metoxifenilcarbamoil)-3-cloro-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (65 mg, 0,09 mmol) en 1 mL de

1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 100 µL de oxicloruro de fósforo (1,1 mmol) en 0,5 mL de 1,4-dioxano seco y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad co-evaporando con tolueno para separar trazas de oxicloruro de fósforo y el residuo se suspendió en 1 mL de amoniaco 7N en metanol calentando la reacción a 60ºC durante una noche. Al final de este periodo, la mezcla de reacción enfriada se vertió en 25 mL de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Después de purificar, se obtuvieron 12 mg del compuesto del título de este ejemplo (30% de rendimiento).

LRMS (m/z): 423 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 12,02 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1, 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,06 – 6,96 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

EJEMPLO 28

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,4-difluorofenil)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Se añadió hexametildisilaziduro de sodio (solución 1M en tetrahidrofurano, 965 µL, 0,97 mmol) a una solución de 2,4-difluoroanilina (118 µL, 1,16 mmol) en 0,5 mL de tetrahidrofurano seco en argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al final de este periodo, la mezcla se puso en un baño de agua y hielo y se añadió una solución de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano manteniendo la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en 25 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 145 mg de un aceite que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Después de purificar, se obtuvieron 68 mg de 9-(2-(3-cloro-2-(2,4-difluorofenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (65% de rendimiento).

b) A una solución de 9-(2-(3-cloro-2-(2,4-difluorofenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,09 mmol) en 0,8 mL de 1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 85 µL de oxicloruro de fósforo (0,93 mmol) en 0,4 mL de 1,4-dioxano seco y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad co-evaporando con tolueno para separar trazas de oxicloruro de fósforo y el residuo se suspendió en 2,4 mL de amoniaco 7N en metanol calentando la reacción a 60°C durante una noche. Al final de este periodo, la mezcla de reacción enfriada se vertió en 25 mL de una mezcla 1/1 de agua/salmuera y se extrajo con cloroformo (3x25 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 41 mg de un sólido que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Después de purificar, se obtuvieron 9 mg del compuesto del título de este ejemplo (23% de rendimiento).

LRMS (m/z): 429 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 16,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 29

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bencil-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4(3*H*)-ona

a) A una solución de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en 2 mL de 1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 127 µL de bencilamina (1,16 mmol) y la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Después de purificar, se obtuvieron 95 mg de 9-(2-(2-(bencilcarbamoil)-3-cloro-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (92% de rendimiento).

b) A una solución de 9-(2-(2-(bencilcarbamoil)-3-cloro-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (95 mg, 0,18 mmol) en 1,32 mL de 1,4-dioxano seco en atmósfera de argón se añadieron 165 µL de oxicloruro de fósforo (1,8 mmol) en 0,6 mL de 1,4-dioxano seco y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad co-evaporando con tolueno para separar trazas de oxicloruro de fósforo y el residuo se suspendió en

3,8 mL de amoniaco 7N en metanol calentando la reacción a 60ºC durante una noche. Al final de este periodo, la mezcla de reacción enfriada se vertió en 25 mL de una mezcla 1/1 de agua/salmuera y se extrajo con cloroformo (3x25 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a presión reducida para dar 57 mg de un sólido quet se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]). Después de purificar, se obtuvieron 11 mg del compuesto del título de este ejemplo (15% de rendimiento).

LRMS (m/z): 407 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 5H), 7,25 (s, 2H), 6,64 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,33 (s, 2H).

EJEMPLO 30

2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadieron 9H-purin-6-amina (85 mg, 0,63 mmol) y carbonato de potasio (87 mg, 0,63 mmol) a una solución de 2-(clorometil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (137 mg, 0,53 mmol) en 10 mL de DMF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 21 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (10% a 20% de MeOH/DCM) para dar 100 mg (53% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 360 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 8,05 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,53 (m, 6H), 7,25 (s ancho, 2H), 5,04 (s, 2H).

EJEMPLO 31

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-*o*-tolilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadieron 9H-purin-6-amina (207 mg, 1,53 mmol) y carbonato de potasio (211 mg, 1,53 mmol) a una solución de 2-(clorometil)-3-*o*-tolilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (350 mg, 1,27 mmol) en 20 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se vertió en agua. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% hasta que la solución alcanzó pH=11 y después el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente. El producto bruto se trituró con

diclorometano (5 mL) y metanol (5 mL) y se obtuvieron 130 mg (27% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 8,02 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,24 (s ancho, 2H), 5,12 (s, J = 16,0 Hz, 1H), 4,86 (s, J = 16,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H)

EJEMPLO 32

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(piridin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) A una suspensión de 4-aminopiridina (164 mg, 1,74 mmol) en 3,3 mL de diclorometano en atmósfera inerte se añadió una solución 2M de trimetil aluminio en tolueno (0,87 mL, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, esta mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió una solución de 9-((5-cloro-4-oxo-4H-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9H-purin6-ilimidodicarbonato de di-terc-butilo (150 mg, 0,29 mmol) en 2,2 mL de diclorometano seco agitando la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua-hielo y se añadieron 5 mL de agua seguidos de una solución acuosa de tartrato disódico dihidratado al 5%. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes). Después de purificar, se obtuvieron 139 mg de 9-(2-(3-cloro-2-(piridin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (93% de rendimiento).

b) Partiendo de 9-(2-(3-cloro-2-(piridin-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (131 mg, 0,26 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26b se obtuvieron 4,2 mg (3,5% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 394 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 8,61 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H), 6,64 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H).

EJEMPLO 33

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (131 mg, 0,26 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero calentando la mezcla de reacción a 80ºC durante 4 horas se obtuvieron 170 mg (70% de rendimiento) de {9-[2-oxo-2-({2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)carbonil]-1*H*-pirrol-1-il}amino)etil]-9*H*-purin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo.

b) Partiendo de {9-[2-oxo-2-({2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)carbonil]-1*H*-pirrol-1-il}amino)etil]-9*H*-purin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (131 mg, 0,26 mmol) y usando las condiciones descritas en el Ejemplo 26b pero aislando el producto de la manera siguiente: el producto bruto se concentró hasta sequedad y el residuo obtenido se hizo precipitar en una mezcla 1/1 de dimetilsulfóxido/solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% para dar 43 mg después de la filtración (36% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 2H).

EJEMPLO 34

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero calentando la mezcla de reacción a 100ºC durante 4 horas se obtuvieron 136 mg (86% de rendimiento) de 9-(2-(3-cloro-2-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo.

b) Partiendo de 9-(2-(3-cloro-2-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (128 mg, 0,24 mmol) y siguiendo el

procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 33b se obtuvieron 21 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 8,21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,90 – 3,67 (m, 1H), 2,74 – 2,54 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,63 – 1,44 (m, 2H), 1,31 – 1,13 (m, 2H).

EJEMPLO 35

(*S*)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (23 mg, 0,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 se obtuvieron 18 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 12,92 (s, 1H), 8,11-8,00 (2s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,07 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 36

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (23 mg, 0,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 13 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,78, 7,74 (2s, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,55-7,27 (m, 2H), 7,22 (s ancho, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 37

(*S*)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (17 mg, 0,06 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 se obtuvieron 18 mg (71% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 409 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 12,92 (s, 1H), 8,15 – 7,95 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,66 – 6,58 (m, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 38

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (17 mg, 0,06 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 13 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 409 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7,78 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (s ancho, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 39

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero usando tetrahidrofurano como disolvente y agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas se obtuvieron 126 mg (97% de rendimiento) de 9-(2-(3-cloro-2-(metilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo.

b) Partiendo de 9-(2-(3-cloro-2-(metilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (125 mg, 0,28 mmol) y siguiendo el procedimiento

experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26b se obtuvieron 46 mg (48% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 331 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,15 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

EJEMPLO 40

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero calentando la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas se obtuvieron 138 mg (82% de rendimiento) de 9-(2-(2-((1r,4r)-4-aminociclohexilcarbamoil)-3-cloro-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo.

b) Partiendo de 9-(2-(2-((1r,4r)-4-aminociclohexilcarbamoil)-3-cloro-1*H*-pirrol-1-ilamino)-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (130 mg, 0,24 mmol) y usando las condiciones descritas en el Ejemplo 26b pero aislando el producto de la manera siguiente: el producto bruto se concentró hasta sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes 0% hasta 100%). Después de purificar, se obtuvieron 14 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 8,20 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,61 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,40 – 2,37 (m, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 4H), 1,35 – 1,27 (m, 2H), 0,83 – 0,74 (m, 4H).

EJEMPLO 41

***(R)*-2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento

experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero calentando la mezcla de reacción a 40ºC durante 1,5 horas se obtuvieron 138 mg (78% de rendimiento) de [9-(2-{[3-cloro-2-({[(1*R*)-1-feniletil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]carbamato de *terc*-butilo.

b) Una solución de bromo (37 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (100 µL) se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (63 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (1 ml) en nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min, y se añadieron trietilamina (78 µL, 0,56 mmol) y [9-(2-{[3-cloro-2-({[(1R)-1-feniletil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9H-purin-6-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 h, y se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para obtener un aceite que se trató con 6 ml de una solución metanólica 7M de amoniaco a 60 ºC en un recipiente cerrado. Después se evaporó el disolvente para obtener 66 mg (34% de rendimiento, 48% de pureza) de [9-({5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3,4-dihidropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}metil)-9H-purin-6-il]carbamato de terc-butilo.

c) [9-({5-cloro-4-oxo-3-[(1*R*)-1-feniletil]-3,4-dihidropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}metil)-9*H*-purin-6-il]carbamato de *terc*-butilo (66 mg, 48% de pureza, 0,061 mmol) se disolvió en 4 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano y se calentó a 45ºC durante 1 hora. Después, el producto bruto se concentró hasta sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (diclorometano/metanol). Después de purificar, se obtuvieron 22 mg del compuesto del título de este ejemplo (85% de rendimiento).

LRMS (m/z): 421 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 7H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 1,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 42

(*S*)-2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento

experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero calentando la mezcla de reacción a 40ºC durante 1,5 horas se obtuvieron 132 mg (75% de rendimiento) de [9-(2-{[3-cloro-2-({[(1*S*)-1-feniletil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]carbamato de *terc*-butilo.

b) Partiendo de [9-(2-{[3-cloro-2-({[(1*S*)-1-feniletil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]carbamato de *terc*-butilo (132 mg, 0,24 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 41b se obtuvieron 132 mg (55% de rendimiento, 52% de pureza) de [9-({5-cloro-4-oxo-3-[(1*S*)-1-feniletil]-3,4-dihidropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}metil)-9*H*-purin-6-il]carbamato de *terc*-butilo.

c) Partiendo de [9-({5-cloro-4-oxo-3-[(1S)-1-feniletil]-3,4-dihidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il}metil)-9*H*-purin-6-il]carbamato de terc-butilo (132 mg, 52 % de pureza, 0,13 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 41c se obtuvieron 48 mg del compuesto del título de este ejemplo (87% de rendimiento).

LRMS (m/z): 421 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,20 (m, 7H), 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (m, 2H), 1,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 43

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de (S)-2-(1-aminoetil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona en forma de dihidrocloruro (60 mg, 0,13 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 8 mg (9% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,21 (s ancho, 2H), 7,01 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 4H).

EJEMPLO 44

(S)-2-(1-(9*H*-Purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

45 mg (0,16 mmol) de (S)-3-fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 35 mg (0,17 mmol) de 6-bromo-9H-purina y 25 µl (0,17 mmol) de diisopropiletilamina se agitaron en terc-butanol (5 ml) a 80 ºC durante una noche. Después, el disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, de 0% a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (22 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 45

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (53 mg, 58% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 5H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,89 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 46

(S)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (53 mg, 58% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,19 - 8,02 (m, 3H), 7,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 47

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-(difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (67 mg, 59% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 423 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,12 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 1,38 (d, 3H).

EJEMPLO 48

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (42 mg, 60% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 423 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,94 (s, 1H), 8,20 – 7,99 (m, 2H), 7,86 – 6,80 (m, 9H), 4,86 (s, 1H), 1,46 (d, 3H).

EJEMPLO 49

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

(S)-2-(1-Aminoetil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (80 mg, 0,31 mmol), 6-bromo-9*H*-purina (125 mg, 0,63 mmol) y DIPEA (162 µl, 1,25 mmol) se agitaron en *terc*-butanol a 100 ºC durante 24 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 47 mg (40% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 1H), 7,70 - 7,42 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 4,83 (q, 1H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 50

(*S*)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 48 a partir de *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (70 mg, 0,27 mmol), y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (51 mg, 0,33 mmol). El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 43 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

EJEMPLO 51

2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

2-(1-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (70 mg, 0,22 mmol), 6-bromo-9*H*-purina (86 mg, 0,43 mmol) y DIEA (151 µl, 0,87 mmol) se agitaron en *terc*-butanol a 100 °C durante 16 horas. Se añadió un exceso de 150 µL de DIEA y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas más. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (diclorometano to diclorometano/MeOH/NH4OH, 100:8:1) para dar 24 mg (25% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H).

EJEMPLO 52

4-Amino-6-(3,3,3-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

2-(1-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (70 mg, 0,22 mmol), 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (67 mg, 0,43 mmol) y DIEA (151 µl, 0,87 mmol) se agitaron en *terc*-butanol a 100 °C durante 16 horas. Se añadió un exceso de 150 µL de DIEA y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas más. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 5% de MeOH/DCM) para dar 40 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (ddd, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,22 (dd, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 2H).

EJEMPLO 53

***(S)*-4-Amino-6-(2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo**

(S)-3-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (50 mg, 0,18 mmol), 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (61 mg, 0,40 mmol) y DIEA (150 µl, 0,86 mmol) se agitaron en *terc*-butanol a 120 °C durante 16 horas. Se añadió un exceso de 50 mg de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas más. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 3% de MeOH/DCM) para dar 30 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 7,69 - 7,46 (m, 6H), 7,28 (s, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H).

EJEMPLO 54

(*S*)-3-Fenil-2-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)etil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (38 mg, 35% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 7-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (Preparación 89) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 372 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 4,1, 2,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 55

2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (36 mg, 52% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-(clorometil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y adenine siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 409 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 5H), 7,35 – 7,11 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 5,03 (s, 2H).

EJEMPLO 56

(*S*)-2-(1-(2-Amino-9*H*-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

(S)-3-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (70 mg, 0,25 mmol), 6-bromo-9*H*-purin-2-amina (169 mg, 1,00 mmol) y DIEA (174 µl, 1,00 mmol) se agitaron en *terc*-butanol a 150 °C durante 1,5 horas bajo irradiación con microondas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó y se separó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 104 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 57

(*S*)-2-(1-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (26 mg, 24% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diamina (adquirido de Aldrich) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 364 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 6,91 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 5,99 (s ancho, 4H), 4,48 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 58

(*S*)-2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) Partiendo de 9-((5-cloro-4-oxo-4*H*-pirrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilimidodicarbonato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26a pero calentando la mezcla de reacción a 30ºC durante 2 horas se obtuvieron 188 mg (81% de rendimiento) de [9-(2-{[3-cloro-2-({[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo.

b) Partiendo de [9-(2-{[3-cloro-2-({[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}carbonil)-1*H*-pirrol-1-il]amino}-2-oxoetil)-9*H*-purin-6-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (185 mg, 0,28 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 41b se obtuvieron 232 mg (47% de rendimiento, 31% de pureza) de 9-((5-cloro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo.

c) Partiendo de 9-((5-cloro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-9*H*-purin-6-ilcarbamato de *(S)*-*terc*-butilo (232 mg, 31 % de pureza, 0,13 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el

Ejemplo 41c se obtuvieron 44 mg del compuesto del título de este ejemplo (75% de rendimiento).

LRMS (m/z): 440 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 – 7,63 (m, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,91 – 5,44 (m, 3H), 1,85 (d, 3H).

EJEMPLO 59

***(S)*-2-(1-(2-Amino-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

El compuesto del título (11 mg, 20% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-cloro-9*H*-purin-2-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 21.

LRMS (m/z): 424 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,04 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 1,43 (d, 3H).

EJEMPLO 60

***(S)*-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (35 mg, 74% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 398 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,91 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 61

***(S)*-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (35 mg, 74% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 398 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,92 - 4,74 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 62

_(R)_-2-(1-(9_H_-Purin-6-ilamino)-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

El compuesto del título (25 mg, 50% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(R)*-2-(1-amino-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 389 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52 – 7,21 (m, 6H), 6,92 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 3,86 (td, 1H), 3,69 (td, 1H).

EJEMPLO 63

_(R)_-4-Amino-6-(2-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (20 mg, 39% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(R)*-2-(1-amino-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 389 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,50 – 7,24 (m, 8H), 6,93 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 3,79 (dt, 1H), 3,55 (dt, 1H).

EJEMPLO 64

(*S*)-2-(1-(2-Amino-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

(*S*)-2-(1-Aminoetil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (80 mg, 0,31 mmol), 6-cloro-9*H*-purin-2-amina (106 mg, 0,63 mmol) y DIEA (109 µl, 0,63 mmol) se agitaron en 1-butanol (2 mL) a 150 ºC durante 2 horas bajo irradiación con microondas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (diclorometano to diclorometano/MeOH/NH4OH, 100:8:1) para dar 25 mg (20% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 389 $(M+1)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 - 7,27 (m, 7H), 5,59 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

EJEMPLO 65

(*S*)-2-(1-(7*H*-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (17 mg, 13% de rendimiento) se obtuvo a partir de (*S*)-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 4-Cloropirrolo[2,3-D]pirimidina (adquirido de Alfa Aesar) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 372 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 4,9, 2,1 Hz, 2H), 4,93 – 4,69 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 66

(*S*)-4-Amino-6-(metil(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (24 mg, 22% de rendimiento) se obtuvo a partir de(*S*)-2-(1-(metilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-

5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,74 (dd, J = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 5,79 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 67

(*S*)-2-(1-(Metil(9*H*-purin-6-il)amino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (35 mg, 32% de rendimiento) se obtuvo a partir de(*S*)-2-(1-(metilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 68

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

100 mg (0,37 mmol) de (*S*)-2-(1-aminoetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 148 mg (0,74 mmol) de 6-bromo-9*H*-purina y 260 µL (1,49 mmol) de diisopropiletilamina se calentaron a 100 ºC en *terc*-butanol (2 mL) durante 16 horas. después el disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (diclorometano a diclorometano/MeOH/NH4OH, 100:8:1) para dar 94 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (t, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,88 – 4,73 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,43 (d, 3H).

EJEMPLO 69

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 68 a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (100 mg, 0,37 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (115 mg, 0,74 mmol). El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 5% de MeOH/DCM) para dar 94 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H).

EJEMPLO 70

_(S)_-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (35 mg, 68% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,87 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 71

_(S)_-4-Amino-6-(1-(7-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (35 mg, 68% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 6,88 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,90 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

EJEMPLO 72

(*S*)-2-(4,4-Difluoro-1-(9*H*-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 68 from *(S)*-2-(4,4-difluoropirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (100 mg, 0,32 mmol) y 6-bromo-9*H*-purina (126 mg, 0,63 mmol). El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (DCM a DCM/MeOH/NH4OH, 100:8:1) para dar 109 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ (mixture of 2 conformers) 13,18 (s, 1H), 8,40 – 8,01 (m, 3H), 7,80 – 7,36 (m, 5H), 6,99 – 6,82 (m, 1H), 6,58 – 6,38 (m, 1H), 5,02 – 3,98 (m, 3H), 3,11 – 2,85 (m, 2H).

EJEMPLO 73

(*S*)-4-Amino-6-(4,4-difluoro-2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 68 a partir de *(S)*-2-(4,4-difluoropirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (100 mg, 0,32 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (59 mg, 0,38 mmol). El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 7% de MeOH/DCM) para dar 57 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,80 – 7,40 (m, 7H), 6,95 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 – 4,21 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H).

EJEMPLO 74

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (136 mg, 47% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-bromo-9*H*-purina

siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 – 7,11 (m, 6H), 6,83 (d, 1H), 4,91 – 4,77 (m, 1H), 1,45 (d, 3H).

EJEMPLO 75

(*S*)-4-Amino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (241 mg, 75% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,85 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 – 7,09 (m, 7H), 6,85 (d, 1H), 4,95 – 4,83 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

EJEMPLO 76

2-((*S*)-1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-((*S*)-1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (238 mg, 64% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-((*S*)-1-aminoetil)-3-((*S*)-1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 8,45 – 8,03 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,48 – 7,01 (m, 5H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,95 – 5,55 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 1,72 – 1,42 (m, 3H).

EJEMPLO 77

4-Amino-6-((*S*)-1-(4-oxo-3-((*S*)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (247 mg, 70% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-((*S*)-1-aminoetil)-3-((*S*)-1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,18 – 7,88 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,46 – 7,00 (m, 7H), 6,77 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,83 – 5,59 (m, 1H), 5,59 – 5,25 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,67 – 1,37 (m, 3H).

EJEMPLO 78

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (27 mg, 22% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 130°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 – 7,10 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,09 – 4,97 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).

EJEMPLO 79

(*S*)-2-((9*H*-Purin-6-ilamino)metil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

El compuesto del título (116 mg, 41% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(aminometil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 80°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,38 – 7,94 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,44 – 7,06 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,99 – 5,53 (m, 1H), 4,90 - 4,80 (m ancho, 2H), 1,86 (d, 3H).

EJEMPLO 80

(*S*)-4-Amino-6-((4-oxo-3-(1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (107 mg, 38% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(aminometil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 50°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 7H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,83 – 5,49 (m ancho, 1H), 4,81 – 4,46 (m ancho, 2H), 1,85 (d, 3H).

EJEMPLO 81

(*S*)-2-(1-(5-Fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (10 mg, 13% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (adquirido de Matrix Scientific) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 390 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (td, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 4,2, 2,7 Hz, 1H), 4,97 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H

EJEMPLO 82

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (25 mg, 20% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero

usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 130ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 8,16 – 7,80 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 1H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 – 6,48 (m, 1H), 5,19 – 5,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,45 (d, 3H).

EJEMPLO 83

_(S)_-4-Amino-6-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (24 mg, 42% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 1,50 (d, 3H).

EJEMPLO 84

_(S)_-2-(1-(9_H_-Purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

El compuesto del título (17 mg, 35% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona y 6-bromo-9_H_-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 391 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 1,50 (d, 3H).

EJEMPLO 85

_(S)_-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (84 mg, 54% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 434 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

EJEMPLO 86

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

75 mg (0,26 mmol) de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 52 mg (0,33 mmol) de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo y 134 µL (0,77 mmol) de diisopropiletilamina se calentaron a 120 ºC en *terc*-butanol (3 mL) durante 48 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 30 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 410 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 1,43 (d, 3H).

EJEMPLO 87

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (31 mg, 20% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 434 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s ancho, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,92 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,20 – 4,97 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 88

4-Amino-6-((1*S*)-1-(5-(1,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (14 mg, 10% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-((*S*)-1-aminoetil)-5-(1,2-dihidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 433 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,78 (d, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,16 (m, 7H), 6,66 – 6,57 (m, 1H), 5,18 – 5,04 (m, 2H), 4,93 – 4,81 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

EJEMPLO 89

***(S)*-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (60 mg, 68% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 477 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (s ancho, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,10 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 90

***(S)*-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona**

El compuesto del título (58 mg, 65% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 477 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s ancho, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 5,25 – 4,96 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 91

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-(hidroximetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (5 mg, 44% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(hidroximetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 403 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 3H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,50 (s ancho, 2H), 5,11 – 4,98 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 1,42 (d, 3H).

EJEMPLO 92

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (17 mg, 16% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 6-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina (que se preparó como se describe en WO2005047279) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 416 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (s ancho, 2H),

6,65 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 4,2, 2,7 Hz, 1H), 5,02 – 4,85 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 93

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

A una solución de *(S)*-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (39mg, 0,06mmol) en butan-1-ol (1,5ml), se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (9mg, 0,06mmol) y DIEA (73 µl, 0,42mmol). Se agitó a 120 °C durante una noche. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (3mg, 6%).

LRMS (m/z): 413 (M+1)+

EJEMPLO 94

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (95 mg, 64% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,94 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 – 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,16 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,18 – 4,99 (m, 1H), 1,50 (d, 3H).

EJEMPLO 95

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 86 a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (67 mg, 0,23 mmol) y 6-bromo-9*H*-purina (100 mg, 0,50 mmol). El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de

tampón de ácido fórmico]) para dar 28 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 410 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,36 - 6,86 (m, 7H), 5,07 (s, 1H), 1,51 (d, 3H).

EJEMPLO 96

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (111 mg, 74% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero calentando la mezcla de reacción a 110°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,86 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,14 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,16 – 5,03 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

EJEMPLO 97

(*S*)-2-(1-(2-Amino-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (44 mg, 28% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-cloro-9*H*-purin-2-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 21 pero calentando la mezcla de reacción a 110°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 474 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,59 (s ancho, 2H), 4,99 – 4,81 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

EJEMPLO 98

(*S*)-2-(1-(2-Amino-9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (45 mg, 35% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 6-cloro-9*H*-purin-2-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 21.

LRMS (m/z): 449 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,07 (s ancho, 1H), 7,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 3H), 5,60 (s ancho, 2H), 4,88 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 99

2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

3-Fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-(9-(4-metoxibencil)-9*H*-purin-6-ilamino)etil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (138 mg, 0,25 mmol) se disolvieron en ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó a 60 °C durante una noche y a 80 °C durante 4 horas. La materia volátil se separó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de carbonato de potasio. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se separó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 17 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 – 7,73 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 – 6,83 (m, 3H), 6,69 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,07 (s, 1H).

EJEMPLO 100

***(S)*-4-Amino-6-(1-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 68 a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-bencilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (que se obtuvo como subproducto de la Preparación 22) (30 mg, 0,11 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (34 mg, 0,22 mmol). El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a

100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 19 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,13 (p, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,52 (d, 3H).

EJEMPLO 101

_(S)_-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

El compuesto del título (20 mg, 37% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona y 5,6-difluoropirimidin-4-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 24 horas.

LRMS (m/z): 366 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,70 – 7,29 (m, 7H), 7,18 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (s ancho, 2H), 4,71 – 4,55 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

EJEMPLO 102

_(S)_-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona

El compuesto del título (11 mg, 33% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona y 5,6-difluoropirimidin-4-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 6 horas.

LRMS (m/z): 452 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,74 (s ancho, 2H), 1,48 (d, 3H).

EJEMPLO 103

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)propil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (84 mg, 54% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminopropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 104

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 68 a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (100 mg, 0,29 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (54 mg, 0,35 mmol). El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 91 mg (68% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 467 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,97 (d, 1H), 7,83 – 7,69 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,19 (m, 3H), 5,23 – 5,02 (m, 2H), 1,39 (d, 3H).

EJEMPLO 105

(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (49 mg, 69% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 5,6-difluoropirimidin-4-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120°C durante 72 horas.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 2H), 7,34 – 7,02 (m, 4H), 6,43 (s ancho, 2H), 4,92 – 4,74 (m, 1H), 1,41 (d, 3H).

EJEMPLO 106

_(S)_-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (12 mg, 16% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (Preparación 47) y 6-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina (que se preparó como se describe en WO2005047279) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,76 (s ancho, 2H), 6,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,03 – 4,89 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 107

_(R)_-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 86 a partir de _(R)_-2-(1-amino-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (71 mg, 0,21 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (40 mg, 0,26 mmol). El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 10% de MeOH/DCM) para dar 32 mg (33% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 450 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 – 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,28 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,04 – 4,90 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 1H), 3,70 – 3,54 (m, 1H).

EJEMPLO 108

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida

Una suspensión de 30 mg (0,07 mmol) de *(S)*-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (Ejemplo 85) en ácido sulfúrico (2 ml) se calentó a 60ºC durante 2h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de hielo/agua, se neutralizó con una solución 2N de NaHCO3 y se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (29mg, 88% de rendimiento).

LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,95 – 4,76 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 109

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida

El compuesto del título (25 mg, 49% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 452 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,30 (s ancho, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,10 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 110

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (6 mg, 36% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que

se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 111

2-((*S*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo - primer diastereómero

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 93 partiendo de 2-((*S*)-1-aminoetil)-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (118mg, 0,23mmol). Se obtuvo el compuesto del título (primer diastereómero en eluir) (64mg, 68%)

LRMS (m/z): 406 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,88 - 1,03 (m, 1 H) 1,46 (d, 3 H) 1,52 - 1,64 (m, 1 H) 1,67 - 1,86 (m, 1 H) 2,55 - 2,78 (m, 1 H) 2,57 - 2,75 (m, 1 H) 3,09 - 3,30 (m, 1 H) 3,60 - 3,78 (m, 1 H) 3,87 (d, 1 H) 4,10 - 4,31 (m, 1 H) 5,64 - 5,92 (m, 1 H) 7,05 - 7,22 (m, 1 H) 7,40 (m, 1H) 7,80 (d, 1 H) 8,00 (m, 1H) 8,17 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

EJEMPLO 112

***(R)*-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

Se preparó a partir de *(R)*-2-(1-amino-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (61 mg, 0,16 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (30 mg, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 86, pero calentando a 120 ºC sólo durante 16 horas. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para dar 8 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 493 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 – 7,25 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,05 – 4,84 (m, 2H), 4,00 – 3,79 (m, 2H), 3,72 – 3,52 (m, 1H).

EJEMPLO 113

(*S*)-2-(1-(2-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (22 mg, 33% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-cloro-5-fluoropirimidin-2-amina (adquirido de Ark Pharm) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,29 (tt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 114

(*S*)-2-(1-(2-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (34 mg, 50% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 2-amino-4-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,97 (s ancho, 1H), 5,05 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 115

((*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(2*H*-tetrazol-5-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

40 mg (0,1 mmol, Ejemplo 87) de *(S)*-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 31 mg (0,15 mmol) de azidotrimetilstannane se agitaron en tolueno (2ml) a 100 °C durante 3 días en un reactor cerrado herméticamente. Después, el disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase

normal (DCM-AcOEt, 0-100% en 40CV) para obtener el compuesto del título (19 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 477 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,53 (d, J=6,64Hz, 3H), 5,13 (q, 1H), 6,98-7,15 (m, 2H), 7,20 (s,1H), 7,54 (d, 1H), 7,89-8,27 (m, 4H), 12,94 (s, 1H)

EJEMPLO 116

_(S)_-4-Amino-6-(1-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (120 mg, 34% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)pirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (Preparación 59) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 392 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,15 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,47 - 5,33 (m, 3H), 2,39 (d, 3H), 1,53 (d, 3H).

EJEMPLO 117

_(S)_-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 112 a partir de 14,5 mg (0,04 mmol) de _(S)_-2-(1-aminoetil)-3-fenil-7-(trifluorometil)pirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-4(3_H_)-ona, sal hidrocloruro, y 7 mg (0,05 mmol) de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo. El producto se purificó primero por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 10% de MeOH/DCM) y después HPLC preparativa (columna Waters XBridge C18 OBD,mezcla de eluyentes A/B de 80% de B a 100% de B, en un gradiente de 10 min.) para dar 10 mg (56% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 118

_(S)_-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo

Se preparó siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 112 a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (27 mg, 0,10 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (33 mg, 0,21 mmol). El producto se purificó primero por HPLC preparativa (columna Waters SymmetryPrep C18, mezcla de eluyentes A/B de 45% de B a 75% de B, en un gradiente de 20 min.) para dar 15 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 398 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 119

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (9 mg, 10% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 508 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,26 (dq, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,58 (s, 4H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 2H).

EJEMPLO 120

(*S*)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(tiazol-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenil-5-(tiazol-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (26 mg, 0,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 12 mg (34% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 491 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,44 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H) 5,04 (q, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 5,73 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, *J*=2,74

Hz, 2 H) 7,43 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 4 H) 7,77 - 7,89 (m, *J*=3,13 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H)

EJEMPLO 121

(*S*)-2-(1-(2,6-Diamino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (20 mg, 29% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 449 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (dd, J = 2,9, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 5,05 – 4,89 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 122

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-(morfolinometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

La sal formiato del compuesto del título (63 mg, 53% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(morfolinometil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23.

LRMS (m/z): 472 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 4,96 – 4,79 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,39 (s, 4H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 123

2-((*S*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((*R*)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (27 mg, 9% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-((*S*)-1-aminoetil)-4-oxo-3-((*R*)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y

4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 426 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,02 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,62 (d, J = 26,3 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,2 Hz, 7H).

EJEMPLO 124

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (60 mg, 28% de rendimiento) se obtuvo a partir de (*S*)-4-amino-6-(1-(3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (290 mg, 0,6 mmol) calentando con TFA (1,40 ml, 18,17 mmol) en diclorometano (15 ml) y purificando posteriormente.

LRMS (m/z): 363 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 13,02 (s ancho, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,30 (s ancho, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

EJEMPLO 125

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

a) 45 mg (0,1 mmol) de *(S)*-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (Ejemplo 87), 14 mg (0,21 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina *y* 28 mg (0,21 mmol) de carbonato de potasio se agitaron en etanol (2ml) a 80 ºC durante 48h. después el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y dietiléter obteniendo (S,Z)-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-N'-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboximidamida (70 mg, >100% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 467 $(M+1)^+$.

b) 70 mg (0,1 mmol) de (S,Z)-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-N'-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboximidamida en ácido acético (0,5 ml) se enfrió a 0ºC en un reactor a presión. Después se añadieron 507µL de anhídrido acético (5,37 mmol) y el producto bruto se calentó a 90ºC durante 2h para

obtener el compuesto acetilado. El disolvente se separó y se añadió metanol (2ml) y HCl 4M en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70ºC durante 5h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes 0% a 100%) obteniendo *(S)*-2-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (10 mg, 13% de rendimiento).

LRMS (m/z): 491 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,25 (s, 3 H) 1,59 (d, *J*=6,25 Hz, 3 H) 5,06 - 5,35 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 6,88 - 6,99 (m, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 1 H) 7,28 - 7,44 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 12,22 - 12,76 (m, 1 H)

EJEMPLO 126

4-Amino-6-((1S)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo - primer diastereómero

Se usó el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 93 partiendo de 2-(*(S)*-1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (158mg, 0,20mmol). Se obtuvo el compuesto del título (primer diastereómero en eluir) (36mg, 41%)

LRMS (m/z): 449 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,82 (d, 1 H) 1,45 (d, 3 H) 1,50 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 - 1,81 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 3,02 - 3,23 (m, 2 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,94 (m, 1 H) 4,11 - 4,30 (m, 1 H) 5,69 - 5,90 (m, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H)

EJEMPLO 127

***(S)*-4-Amino-6-(1-(3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (9 mg, 12% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,00 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,19 (dq, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 128

Ácido *(S)*-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico

a) Ácido *(S)*-2-(1-Aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir de ácido *(S)*-2-(1-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico (26 mg, 0,07 mmol, Preparación 103) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46c para dar 28 mg (99% de rendimiento) del compuesto del título como sal dihidrocloruro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

LRMS (m/z): 299 $(M+1)^+$.

b) Ácido *(S)*-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico

La sal formiato del compuesto del título (21 mg, 67% de rendimiento) se obtuvo a partir de ácido *(S)*-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico (Ejemplo 128a) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,27 (s ancho, 2H), 7,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,95 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 129

2-((*S*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo - segundo diastereómero

Se usó el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 93 partiendo de 2-((*S*)-1-aminoetil)-4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-

f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (118mg, 0,23mmol). Se obtuvo el compuesto del título (segundo diastereómero en eluir) (3mg, 3%)

LRMS (m/z): 406 (M+1)+

EJEMPLO 130

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (39 mg, 39% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-Aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 100ºC durante 5 horas.

LRMS (m/z): 392 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 – 7,57 (m, 3H), 7,26 (s ancho, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,71 – 6,61 (dd, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

EJEMPLO 131

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (8 mg, 10% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 363 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,04 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 4,4, 2,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,23 (dq, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 132

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (4 mg, 14% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(pirimidin-5-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 375 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 133

4-Amino-6-((1S)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo - segundo diastereómero

Se usó el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 93 partiendo de 2-((*S*)-1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (158mg, 0,20mmol). Se obtuvo el compuesto del título (segundo diastereómero en eluir) (10mg, 11%)

LRMS (m/z): 449 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,46 (d, 3 H) 1,55 - 1,77 (m, 1 H) 1,83 - 2,03 (m, 1 H) 2,33 (d, 1 H) 2,53 - 2,79 (m, 2 H) 3,01 - 3,25 (m, 1 H) 3,55 - 3,78 (m, 1 H) 3,80 - 4,02 (m, 1 H) 4,24 (t, 1 H) 5,58 - 5,87 (m, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,37 (s, 2 H) 7,74 (d, 1 H) 7,95 (d, 1 H) 8,05 - 8,21 (m, 1 H)

EJEMPLO 134

***(S)*-2,4-Diamino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (17 mg, 33% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20.

LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,67 (dd, J = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 6,60 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (s ancho, 2H), 6,20 (s ancho, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 135

(*S*)-4-(1-(3-((1*H*-Pirazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)-6-aminopirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (8 mg, 10% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-3-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-(1-aminoetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,22 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 4,4, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,82 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,49 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 136

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100mg, 0,38mmol, Preparación 133) en butan-1-ol (4ml), se añadieron4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (61mg, 0,39mmol) y DIEA (200 µl, 1,14mmol). Se agitó a 120ºC durante 8h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (70mg, 48% de rendimiento).

LRMS (m/z): 381 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,38 - 1,44 (m, 1 H) 1,62 - 1,75 (m, 1 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,03 - 3,17 (m, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 2 H) 5,81 (q, 1 H) 6,49 - 6,63 (m, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 1 H) 7,31 - 7,54 (s, 2 H) 7,52 - 7,66 (m, 1 H) 8,08 - 8,24 (m, 2 H)

EJEMPLO 137

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (100mg, 0,38mmol, Preparación 134) en butan-1-ol (4ml), se añadieron 4-

amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (60mg, 0,38mmol) y DIEA (200 µl, 1,14mmol). Se agitó a 120ºC durante 8h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (81mg, 56% de rendimiento).

LRMS (m/z): 379 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,52 (d, 3 H) 4,45 - 4,65 (m, 1 H) 5,05 - 5,25 (m, 1 H) 5,53 (q, 1 H) 6,64 (dd, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,34 - 7,56 (m, 2 H) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,95 (d,1 H) 8,11 (s, 1 H)

EJEMPLO 138

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-ciclobutilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (107mg, 0,38mmol, Preparación 135) en butan-1-ol (4ml), se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (59mg, 0,38mmol) y DIEA (466 µl, 2,68mmol). Se agitó a 120ºC durante 12h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (70mg, 53% de rendimiento).

LRMS (m/z): 351 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,26 - 1,56 (m, 4 H) 1,66 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,22 (m, 1 H) 2,82 - 3,05 (m, 1 H) 3,04 - 3,22 (m, 1 H) 4,28 - 4,64 (m, 1 H) 5,56 - 5,79 (m, 1 H) 6,54 (dd, 1 H) 6,86 (dd, 1 H) 7,39 (s, 2 H) 7,46 - 7,64 (m, 1 H) 7,99 (d, 1 H) 8,15 (s, 1 H)

EJEMPLO 139

(*S*)-2-Amino-4-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (29 mg, 35% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (Preparación 22) y 2-amino-4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (Preparación 97) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 26.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,76 (s ancho, 1H), 6,65 – 6,58 (m, 1H), 5,03 – 4,76 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 140

4-Amino-6-(1-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (78 mg, 0,16 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 27 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 453 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,63 (s, 3H) 3,85 (s, 3 H) 4,94 - 5,10 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 5,78 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

EJEMPLO 141

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-ciclopropilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (311mg, 1,28mmol, Preparación 136) en butan-1-ol (11,5ml), se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (198mg, 1,28mmol) y DIEA (1,5ml, 8,61mmol). Se agitó a 120ºC durante 6h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (246mg, 57% de rendimiento).

LRMS (m/z): 337 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,75 - 1,06 (m, 3 H) 1,07 - 1,22 (m, 1 H) 2,70 - 2,84 (m, 1 H) 5,63 - 6,06 (m, 1 H) 6,51 (dd, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 7,33 (s, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 8,07 (s, 1 H)

EJEMPLO 142

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

a) (*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

837 mg (2,34 mmol) de 1-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (que se obtuvo como subproducto en la Preparación 45b) se agitó en una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente durante 4 horas. La materia volátil se separó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de carbonato de potasio. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente.

LRMS (m/z): 258 $(M+1)^+$.

b) (*S*)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Se preparó a partir de (*S*)-2-(1-Aminoetil)-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (570 mg, 2,22 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (377 mg, 2,44 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 68 a una temperatura de 120 °C. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 10% de MeOH/DCM) para dar 563 mg (68% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 376 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 – 7,18 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 5,17 – 5,02 (m, 1H), 1,51 (d, 3H).

EJEMPLO 143

4-Amino-6-((1S)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo - primer diastereómero

A una solución de 2-((*S*)-1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,38 mmol) en butan-1-ol (4 ml), se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (60mg, 0,38mmol) y DIEA (200 µl, 1,14 mmol). Se agitó a 120°C durante 12h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (primer diastereómero en eluir) (34mg, 23%).

LRMS (m/z): 381 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,77 - 0,94 (m, 1 H) 1,06 - 1,20 (m, 1 H) 1,46 (d, 3 H) 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 2,66 (d, 1 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 3,68 (d, 1 H) 3,71 - 3,91 (m, 1 H) 4,17 - 4,34 (m, 1 H) 5,65 - 5,86 (m, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,84 (dd, 1 H) 7,41 (s, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 2 H)

EJEMPLO 144

***(S)*-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-bromo-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (213mg, 0,58 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 203 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 451, 453 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (s ancho, 2H), 6,76 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,85 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 145

2-((3-Yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)metil)-5-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

A una solución de 317 mg (1,10 mmol) de 2-(clorometil)-5-metil-3-*o*-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona en DMF (10 ml), se añadieron 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (316 mg, 1,21 mmol) y carbonato de potasio (167 mg, 1,21 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se separó a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se purificó primero por cromatografía de desarrollo rápido (0% a 10% de MeOH/DCM) y después por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para obtener 30 mg (6% de rendimiento) del compuesto del título, que fue el isómero minoritario de la reacción.

LRMS (m/z): 513 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 146

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (15 mg, 10% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,12 (m, 3H), 5,16 – 4,93 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

EJEMPLO 147

4-Amino-6-((1S)-1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo - segundo diastereómero

A una solución de 2-(*(S)*-1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100mg, 0,38mmol) en butan-1-ol (4ml), se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (60mg, 0,38mmol) y DIEA (200 µl, 1,14mmol). Se agitó a 120°C durante 12h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (segundo diastereómero en eluir) (14mg, 10%)

LRMS (m/z): 381 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,47 (d, 3 H) 1,60 - 1,79 (m, 1 H) 1,81 - 1,97 (m, 1 H) 2,66 (d, 1 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 3,56 - 3,72 (m, 2 H) 3,73 - 3,91 (m, 1 H) 4,17 - 4,34 (m, 1 H) 5,60 - 5,81 (m, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,84 (d, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 8,02 - 8,20 (m, 2 H)

EJEMPLO 148

***(S)*-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

40 mg (0,09 mmol) de *(S)*-4-amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo, 33 mg (0,17 mmol, Ejemplo 144) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, 6 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 136 µL de carbonato de sodio 2M en agua bajo atmósfera de argón se agitaron en dimetilformamida (1ml) a 120°C durante una noche. La mezcla bruta se filtró sobre Celite lavando con acetato de etilo. Después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes 0% a 100%) para obtener el compuesto del título (10 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 439 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,41 (d, *J*=6,64 Hz, 3 H) 2,00 (s, 1 H) 4,95 - 5,08 (m, 1 H) 5,47 (s, 2 H) 5,83 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H)

7,33 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 3 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (s, 2 H)

EJEMPLO 149

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(isoxazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(isoxazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (188 mg, 0,77 mmol) en butan-1-ol (7 ml), se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (118 mg, 0,77 mmol) y DIEA (0,94 ml, 5,37 mmol). Se agitó a 120ºC durante 8h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (82mg, 29%).

LRMS (m/z): 364 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,43 (d, 3 H) 4,98 - 5,24 (m, 1 H) 6,58 - 6,83 (m, 2 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,67 - 7,85 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,98 (d, 1 H)

EJEMPLO 150

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-N,N-dimetil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida

El compuesto del título (24 mg, 72% de rendimiento) se obtuvo a partir de ácido *(S)*-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico (30mg, 0,07mmol, Ejemplo 128) y dimetilamina (solución 2M en metanol, 0,09mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 20a.

LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (s ancho, 2H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,02 – 4,83 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 151

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (50 mg, 33% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 377 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,10 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,25 (dq, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,49 - 1,46 (m, 3H).

EJEMPLO 152

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-N-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxamida

El compuesto del título (24 mg, 72% de rendimiento) se obtuvo a partir de ácido *(S)*-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico (30mg, 0,07mmol, Ejemplo 128) y propan-1-amina (7µl, 0,09mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 150.

LRMS (m/z): 458 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (s ancho, 2H), 7,12 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,90 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,21 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H) 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 153

2-((*S*)-1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona - primer diastereómero

A una solución de 2-((*S*)-1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (89 mg, 0,34 mmol) en *terc*-butanol (4 ml), 6-bromo-9*H*-purina (68 mg, 0,34 mmol) y DIEA (415 µl, 2,38 mmol) se añadieron. Se agitó a 80ºC durante 18h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (primer diastereómero en eluir) (37mg, 29%).

LRMS (m/z): 381 $(M+1)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,92 - 1,06 (m, 1 H) 1,15 - 1,30 (m, 1 H) 1,57 (d, 3 H) 1,60 - 1,75 (m, 1 H) 2,96 - 3,15 (m, 2 H) 3,49 - 3,66 (m, 1 H) 3,75 -

3,91 (m, 1 H) 3,93 - 4,11 (m, 1 H) 4,23 (d, 1 H) 5,75 - 5,97 (m, 1 H) 6,41 - 6,62 (m, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,28 - 8,49 (m, 1 H)

EJEMPLO 154

2-((*S*)-1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona - segundo diastereómero

A una solución de 2-((*S*)-1-aminoetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (89 mg, 0,34 mmol) en *terc*-butanol (4 ml), 6-bromo-9*H*-purina (68 mg, 0,34 mmol) y DIEA (415 µl, 2,38 mmol) se añadieron. Se agitó a 80ºC durante 18h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvo el compuesto del título (segundo diastereómero en eluir) (13mg, 10%)

LRMS (m/z): 381 (M+1)+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,34 - 1,75 (m, 4 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H) 2,22 - 2,39 (m, 1 H) 2,58 - 2,79 (m, 1 H) 2,86 - 3,17 (m, 2 H) 3,47 - 3,68 (m, 1 H) 4,00 - 4,33 (m, 2 H) 5,65 - 5,89 (m, 1 H) 6,54 (dd, 1 H) 6,75-6,85 (m, 1H) 7,57 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,20 - 8,42 (m, 2 H)

EJEMPLO 155

***(S)*-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (92 mg, 61% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 403 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 – 7,57 (m, 2H), 7,53 – 7,32 (m, 5H), 7,24 (s ancho, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,92 – 4,79 (m, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H).

EJEMPLO 156

***(S)*-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

El compuesto del título (28 mg, 18% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-Amino-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 403 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,22 – 8,04 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,55 – 7,13 (m, 5H), 6,93 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,00 – 4,78 (m, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 1H).

EJEMPLO 157

(*R*)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (9,2mg) se obtuvo como subproducto durante la síntesis del Ejemplo 112.

LRMS (m/z): 425 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 158

4-Amino-6-((4-oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (34 mg, 45% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-(aminometil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (Preparación 9) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,09 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,66 - 6,53 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (ddd, 2H), 2,21 (s, 3H).

EJEMPLO 159

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (35 mg, 0,08 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 12 mg (32% de rendimiento) del compuesto del título de este ejemplo.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,40 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H) 3,16 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,87 (t, *J*=5,86 Hz, 2 H) 4,97 - 5,12 (m, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 5,77 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 6,44 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,44 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H)

EJEMPLO 160

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (41 mg, 25% de rendimiento) se obtuvo a partir de (*S*)-2-(1-amino-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 464 (M+1)+.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H).

EJEMPLO 161

***(S)*-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (2 mg, 3% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 417 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 162

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metiloxazol-5-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (18 mg, 34% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-4-amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (52 mg, 0,12 mmol, Ejemplo 144) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (48mg, 0,23mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 148.

LRMS (m/z): 454 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,64 Hz, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 4,98 - 5,08 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 5,75 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H)

EJEMPLO 163

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metoxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

Partiendo de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-(2-metoxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (40 mg, 0,10 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron 8mg (18% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,40 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H) 3,19 (t, *J*=6,64 Hz, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,66 (t, *J*=6,64 Hz, 2 H) 4,99 - 5,08 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 5,80 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 6,46 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 8,07 (s, 1 H)

EJEMPLO 164

2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxilato de *(S)*-propilo

A una solución de ácido *(S)*-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carboxílico (55mg, 0,08mmol, Ejemplo 128) en DMF (2ml) se añadió carbonato de potasio (22mg, 0,16mmol) y 1-bromopropano (14,4 µl, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50ºC. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters,

agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes 0% a 100%) para obtener el compuesto del título (15 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 0,90 - 1,03 (m, 3 H) 1,41 (d, *J*=6,64 Hz, 3 H) 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 4,24 (t, *J*=6,84 Hz, 2 H) 4,95 - 5,09 (m, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 5,72 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,04 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,43 - 7,60 (m, 4 H) 8,08 (s, 1 H)

EJEMPLO 165

(*S*)-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (16 mg, 27% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-amino-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 327 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,88 (s ancho, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,26 – 5,17 (m, 1H), 4,77 (t, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H).

EJEMPLO 166

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

El compuesto del título (11 mg, 18% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-amino-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120°C durante 15 horas.

LRMS (m/z): 327 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,94 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,50 – 5,24 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 3,63 – 3,46 (m, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 2H).

EJEMPLO 167

(*S*)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-3-hidroxipropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (131 mg, 33% de rendimiento) se obtuvo a partir de (*S*)-2-(1-amino-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 507 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,86 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,07 – 4,93 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H).

EJEMPLO 168

***(S)*-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título (21 mg, 16% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 442 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,22 – 8,09 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,20 (s ancho, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,28 – 5,15 (m, 1H), 1,42 (d, 3H).

EJEMPLO 169

***(S)*-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

a) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-bromo-3-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (200 mg, 0,40 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para

dar 230 mg (99% de rendimiento) del compuesto del título en forma de una sal dihidrocloruro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

LRMS (m/z): 401, 403 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (21 mg, 67% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-bromo-3-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 519, 521 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 8,05 (s, 0,5H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 7,79 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 4,5H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 0,5H), 7,17 (s ancho, 2H), 6,79 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 5,08 – 4,88 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 170

Acetato de *(S)*-2-(2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il) etilo

Una mezcla de *(S)*-4-amino-6-(1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (11mg, 0,03mmol, Ejemplo 159) en ácido acético se calentó durante una noche a 100ºC. La separación del disolvente proporcionó eñ compuesto del título como un sólido (13mg, 100% de rendimiento).

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 1,41 (d, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 3,25 (t, *J*=6,64 Hz, 2 H) 4,31 (t, *J*=6,84 Hz, 2 H) 5,07 (d, *J*=6,25 Hz, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 5,80 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 6,43 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 7,47 - 7,61 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H)

EJEMPLO 171

***(S)*-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona**

El compuesto del título (7 mg, 5% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 110ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 442 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 8,14 – 7,97 (m, 3H), 7,88 (s ancho, 2H), 7,82 – 7,74 (dd, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,26 – 5,13 (m, 1H), 1,52 (d, 3H).

EJEMPLO 172

2-((2*S*,4*R*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)-4-hidroxipirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

2-((2*S*,4*R*)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadieron 10 gotas de ácido acético concentrado. Esta mezcla se hidrogenó en un aparato H-Cube (1ml/min, 30 ºC, lleno de H2) isando 10% de Pd/C como catalizador. después el disolvente se separó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, 0 a 100% de agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (7 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 476 (M+1)+.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,95 (t, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 2,26 (ddd, 1H), 2,18 (ddd, 1H).

EJEMPLO 173

4-Amino-6-((2*S*,4*R*)-2-(5-(aminometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título y se aisló como subproducto de la reacción descrita en el Ejemplo 172.

LRMS (m/z): 480 (M+1)+.

^{1}H NMR (600 MHz, cdcl3) δ 8,09 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,33 (dd, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 2H).

EJEMPLO 174

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

En un tubo con cierre hermético, una mezcla de *(S)*-4-amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (50 mg, 0,11 mmol, Ejemplo 144), 4-metil-1*H*-imidazol (14 mg, 0,17 mmol), L-prolina (3 mg, 0,03mmol), yoduro de cobre (2mg, 0,01mmol) y K3PO4 (59 mg, 0,28 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 140ºC durante una noche. Se añadieron las mismas cantidades de 4-metil-1*H*-imidazol, L-proline, yoduro de cobre y K3PO4 y la mezcla se agitó a 140ºC durante una noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes 0% a 100%) para obtener el compuesto del título (10 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 453 $(M+1)^+$.

EJEMPLO 175

(*S*)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

a) *(S)*-2-(1-Aminoetil)-5-bromo-3-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilcarbamato de *(S)-terc*-butilo (453 mg, 0,98 mmol) y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 46C para dar 414 mg (99% de rendimiento) del compuesto del título en forma de una sal dihidrocloruro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

LRMS (m/z): 363, 365 $(M+1)^+$.

b) *(S)*-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (178 mg, 75% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-5-bromo-3-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona y 4-amino-6-

cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 481, 483 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (s, 0,5H), 7,77 – 7,70 (m, 1,5H), 7,59 (m, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,25 – 7,13 (m, 2,5H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H), 6,88 (m, 2,5H), 6,75 (s, 1H), 5,05 – 4,86 (m, 1H), 3,75 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 1,36 (t, J = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 176

_(S)_-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (85 mg, 71% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 466 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 8,07 (s, 0,5H), 7,95 (dd, J = 2,9, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 7,76 – 7,64 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,22 (s ancho, 2H), 5,08 – 4,90 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 177

_(S)_-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una mezcla de _(S)_-4-amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (100mg, 0,21 mmol, Ejemplo 175) en DCM anhidro (5ml) a 0ºC, se añadió gota a gota una solución 1M de tribromuro de boro en DCM (623 µl, 0,62 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido beis (91mg, 90% de rendimiento).

LRMS (m/z): 467, 469 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 9,67 (2s, 1H), 7,85 (2s, 1H), 7,69 (2d, J = 5,6, 1H), 7,59 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,19 (s ancho, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 6,86 (m, 1H), 6,81 – 6,67 (m, 3H), 4,96 – 4,75 (2q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,36 (2d, J = 6,5 Hz, 3H)

EJEMPLO 178

_(S)_-4-Amino-6-(1-(3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

A una mezcla de _(S)_-4-amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (50 mg, 0,10 mmol, Ejemplo 175) y trietilamina (0,30 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió Pd/C (10%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 0,28 kg/cm^2 (4 psi) durante 2h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (30mg, 71% de rendimiento).

LRMS (m/z): 403 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 7,77 (2s, 1H), 7,69 (dd, J = 4,5, 3,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,5, 7,3 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 6,95 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,65 – 6,59 (m, 1H), 5,09 – 4,94 (m, 1H), 3,71 (2sd, 3H), 1,39 (2d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 179

_(S)_-4-Amino-6-(1-(3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (35 mg, 82% de rendimiento) se obtuvo a partir de _(S)_-4-amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-_f_][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 177) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 178.

LRMS (m/z): 389 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 9,66 (2s, 1H), 7,84 (2s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,18 (s ancho, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 0,5H), 6,93 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (m, 0,5H), 6,82 (dt, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,76

(m, 1H), 6,69 (m, 0,5H), 6,59 (2t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 0,5H), 4,92 – 4,85 (m, 0,5H), 1,38 (2d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 180

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (177 mg, 87% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-aminoetil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 18.

LRMS (m/z): 428 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 7,89 (2d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (2s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,35 (m, 0,5H), 7,28 – 7,17 (m, 3,5H), 7,12 – 7,06 (m, 0,5H), 6,90 (m, 2,5H), 5,03 (2q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,71 (2s, 3H), 1,39 (2d, J = 6,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 181

4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)ciclopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (73 mg, 36% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-(1-aminociclopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 23 pero usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,39 – 7,15 (m, 4H), 6,90 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,38 (dd, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,15 – 1,03 (m, 2H).

EJEMPLO 182

2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)ciclopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

El compuesto del título (18 mg, 9% de rendimiento) se obtuvo a partir de 2-(1-aminociclopropil)-3-fenilpirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y 6-bromo-9*H*-purina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 20 pero

usando n-butanol como disolvente y calentando la mezcla de reacción a 120ºC durante 15 horas.

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 3H), 7,20 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,91 (dd, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,16 – 1,05 (m, 2H).

EJEMPLO 183

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (35 mg, 82% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-4-amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 169) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 178.

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 8,06 (s, 0,5H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H), 7,76 (m, 1H), 7,71 – 7,55 (m, 4,5H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 0,5H), 7,20 (s ancho, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,09 – 5,02 (p, J = 6,6 Hz, 0,5H), 4,99 (p, J = 6,6 Hz, 0,5H), 1,42 – 1,33 (m, 3H).

EJEMPLO 184

(*S*)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo

El compuesto del título (25 mg, 17% de rendimiento) se obtuvo a partir de *(S)*-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo (Ejemplo 180) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 177.

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, mezcla 1/1 de isómeros) δ 9,73 (2s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,29 – 7,06 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,85 – 6,69 (m, 2H), 5,05 – 4,84 (m, 1H), 1,39 (m, 3H).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

EJEMPLO 185

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)etil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

EJEMPLO 186

(*S*)-2-(1-(9*H*-Purin-6-ilamino)propil)-3-fenilimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

EJEMPLO 187

(*S*)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

REFERENCIAS

1.- Tehrani, A. K.; Borremans D.; De Kimpe N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4133-4152

2.- Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F., Iwao, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8143–8153

3.- Leroy, J.; Porthiel, E.; Bondon, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6713-6722

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayos de inhibición enzimática con PI3K α, β, δ y γ

Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidsad de inhibir PI3Kα (PI3Ka), PI3Kβ (PI3Kb), PI3Kδ (PI3Kd) y PI3Kγ (PI3Kg) usando un ensayo PI3K HTRF™ basado en células libres (Millipore, ref. #33-017). Todos los reactivos para efectuar las reacciones se prepararon siguiendo las indicaciones del fabricante. Todas las enzimas PI3K eran recombinantes y asequibles de Millipore.

Los cuatro ensayos se realizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1) Se hicieron curvas de dilución de los compuestos en 100% de DMSO y se dispensaron en una placa depósito, típicamente de la columna 2 a la 11. Las columnas 1 y 12 se usaron como controles negativos (100% de inhibición usando un inhibidor de PI3K de referencia para las cuatro isoformas) y los controles positivos (0% de inhibición usando dimetilo sulfóxido (DMSO) en solitario).
2) Una mezcla de Fosfoinositido 3-quinasa (PI3K) + 4,5-bisfosfato de Fosfatidilinositol (PIP2) se diluyó en tampón (suministrado con el kit) y se cultivó en una placa de 96 pocillos negros de de unión al medio (Greiner ref. #675076). PI3Ka se diluyó a 0,25 nM con PIP2 a 2 µM; PI3Kb se diluyó a 0,50

nM con PIP2 a 5 µM; PI3Kd se diluyó a 0,60 nM con PIP2 a 2 µM y PI3Kg se diluyó a 0,30 nM con PIP2 a 10 µM. Estas concentraciones fueron finales en el ensayo.

3) Para cada isoforma se preparó una placa de reserva que contenía Trifosfato de Adenosina (ATP) diluido en el tampón del kit Millipore. La concentración final de ATP en el ensayo fue 10 µM, 15 µM, 20 µM y 10 µM para PI3Ka, PI3Kb, PI3Kd y PI3Kg respectivamente.

4) Las reacciones se iniciaron por adición de ATP y compuestos a las placas PI3K+PIP2 simultáneamente. La incubación se hizo durante 8 minutos (para las cuatro isoformas) y después la reacción se detuvo por adición de la solución de Parada. Se añadió la solución de Detección. Estas soluciones se habían preparado previamente de acuerdo con las indicaciones del kit. Después se incubaron las placas durante una noche a T.A. antes de leer la señal en un instrumento Envision (PerkinElmer), con excitación a 340 nm y emisiones a 620 y 665 nm.

5) Los datos obtenidos a partir de las curvas de los compuestos se normalizaron con respecto a los controles positivos y negativos, y después se ajustaron por una curva logarítmica de 4 parámetros en ActivityBase (IDBS) con el fin de determinar su potencia.

Los resultados se indican en la Tabla 1.

Ejemplo	CI_{50} PI3Kd HTRF (nM)
1	120
11	119
15	18
17	9
20	11
21	5
23	4
25	347
29	376
31	6566
37	15
43	11
44	29
47	1
50	57
54	60

Ejemplo	CI_{50} PI3Kd HTRF (nM)
56	15
61	6
62	73
64	69
68	1
71	9
73	31
75	17
81	9
90	7
102	42
104	36
122	2928
124	11
125	90
127	89
129	38
133	11
136	24
138	8
142	5
144	1
152	747
157	66
158	43
159	35
164	67
165	670
169	6
176	32
179	7

A partir de la tabla 1 se deduce que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfoinositido 3-quinasa delta (PI3kd). Los compuestos preferidos de la invención poseen un valor de CI_{50} para la inhibición de PI3Kd (determinada como se ha definido anteriormente) menor que 10 µM (10,000 nM), preferiblemente menor que 1 µM (1,000 nM), aún más preferiblemente menor que 0,2 µM (200 nM), lo más preferiblemente menor que 0,05 µM (50 nM)

La invención también se refiere a un compuesto de la invención, como se describe aquí, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia. Los

compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Se pueden obtener, por ejemplo, como pastillas sólidas, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado de rocío, o secado evaporativo. Para este fin, se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

Combinaciones

Los derivados de pirrolotriazinona definidos aquí también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejoría por inhibición de las quinasas PI3Ks.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos.

Particularmente, las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas (v.g. leucemia, linfomas, tumores sólidos); el rechazo de trasplantes, aplicaciones en el trasplante de médula ósea (p.ej., enfermedad injerto contra hospedador); enfermedades autoinmunes (p.ej. artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis y enfermedades vesiculoampollosas, incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa; enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (v.g. asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis); enfermedades inflamatorias de la piel (v.g., dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema o psoriasis); alteraciones malignas y premalignas de la piel (v.g. carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular

((CEC) o queratosis actínica (QA)); trastornos neurológicos y dolor (tal como el dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio generalizado, dolor neuropático generalizado, neuralgia trigeminal o dolor central).

Preferiblemente, las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, diabetetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica

Las combinaciones de la invención comprenden (i) un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente; y (ii) otro compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista de Adenosido A_{2A}, un agente para tratar trastornos cardiovasculares, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente anti-alérgico, un agente anti-colinérgico, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-infeccioso, un agonista β2-adrenérgico, un inhibidor de unaa molécula homóloga al receptor quimioatractor expresada en células TH_2 (CRTH2), un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un inhibidor de IKKβ/IKBKB (IkB quinasa beta o IKK2), un inmunosupresor, un inhibidor de quinasa Janus (JAK), un inhibidor de proteína activada por mitógeno p38 quinasa de acción

tópica (p38 MAPK) , un inhibidor de fosfosdiesterasa (PDE) IV, y un inhibidor de tirosina quinasa (Syk) de bazo, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

En una realización particular, las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales seleccionadas de

a) Inhibidores de dihidrofolato reductasa, tales como Metotrexato o CH-1504;

b) inhibidores de Dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) tales como leflunomida, teriflunomida, o los compuestos descritos en las solicitudes de patentes PCT núms. WO2008/077639 y WO2009/021696;

c) Inmunomoduladores tales como acetato de Glatiramer (Copaxone), laquinimod o Imiquimod;

d) inhibidores de la síntesis y reparación del ADN, tales como Mitoxantrone o Cladribine;

e) Inmunosupresores, tales como Imuran (azatioprina) o purinatol (6-mercaptopurina o 6-MP);

f) Anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri);

g) antagonistas de integrina alfa 4 tales como R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Firategrast o TMC-2003;

h) Corticoides y glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona, fluticasona, mometasona, budesonida, ciclesonida o beta-metasona;

i) Ésteres de ácido fumárico, tales como *BG-12;*

j) anticuerpos monoclonales Anti-factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF-alfa) tales como Infliximab, Adalimumab o Certolizumab pegol;

k) antagonistas del factor de necrosis tumoral-alpha (TNF-alfa) soluble, tales como etanorcept;

l) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 (proteína linfocítica) tales como Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab o tRU-015;

m) anticuerpos monoclonales Anti-CD52 (proteína linfocítica) tales como alemtuzumab;

n) Anti-CD25 (proteína linfocítica) tales como daclizumab;

o) Anti-CD88 (proteína linfocítica), tales como eculizumab o pexilizumab;

p) Anti-Receptor de Interleuquina 6 (IL-6R), tales como tocilizumab;

q) Anti-Receptor de Interleuquina 12 (IL-12R) / Receptor de Interleuquina 23 (IL-23R), tales como ustekinumab;

r) Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus;

s) inhibidores de Inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), tales como micofenolato mofetilo, ribavirina, mizoribina o ácido micofenólico;

t) Agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex;

u) Antagonistas de quimioquinas CCR1 tales como MLN-3897 o PS-031291;

v) Antagonistas de quimioquinas CCR2 tales como INCB-8696;

w) Inhibidores de la activación de Factor de necrosis-kappaB (NF-kappaB o NFKB) tales como Sulfasalazina, Iguratimod o MLN-0415;

x) Agonistas de adenosina A_{2A}, tales como ATL-313, ATL-146e, CGS-21680, Regadenoson o UK-432,097;

y) agonistas del receptor de Esfingosina-1 (S1P) fosfato tales como fingolimod, BAF-312, o aCT128800;

z) inhibidores de esfingosina-1 (S1P) liasa tales como LX2931;

aa) inhibidores de tirosina quinasa (Syk) de bazo, tales como R-112;

bb) Inhibidores de inhibidores de proteína quinasa (PKC) , tales como NVP-AEB071;

cc) agentes anti-colinérgicos tales como tiotropio o aclidinio;

dd) Agonistas beta-adrenérgicos tales como formoterol, indacaterol o LAS100977 (abediterol);

ee) MABA (moléculas con doble actividad: agonistas beta-adrenérgicos y antagonistas de receptores muscarínicos)

ff) antagonistas de receptores 1 de Histamina(H1), tales como azelastina o ebastina;

gg) antagonistas de receptores de Cisteinil leucotrieno (CysLT), tales como montelukast;

hh) Estabilizantes de mastocitos, tales como nedocromil o cromoglicato;

ii) inhibidores de la proteína activante de 5-lipoxigenasa (FLAP), tales como MK886 o BAY X 1005;

jj) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), tales como WY-50295T;

kk) Molécula homóloga receptora quimioatrayente expresada en células TH_2 (CRTH2), tales como OC-459, AZD-1981, ACT-129968, QAV-680;

ll) Derivados de la vitamina D, como el calcipotriol (Daivonex);

mm) agentes anti-inflamatorios, tales como los fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) o los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como aceclofenac, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib sódico, rofecoxib, selenocoxib-1 o valdecoxib;

nn) agentes anti-alérgicos;

oo) agentes anti-virales;

pp) inhibidores de Fosfodiestearasa (PDE) III;

qq) Inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) IV tales como roflumilast o GRC-4039;

rr) Inhibidores dobles de Fosfodiestearasa (PDE) III/IV;

ss) derivados de xantina, tales como teofilina o teobromo;

tt) inhibidores de proteína quinasa activada por mitógenos p38 (p38 MAPK) tales como ARRY-797;

uu) inhibidor de quinasa regulada por la señal extracelular activada por mitógenos (MEK), tales como ARRY-142886 o ARRY-438162;

vv) inhibidores de quinasas Janus (JAK), tales como tofacitinib (previamente conocido como tasocitinib o CP-690,550) de Pfizer y INCB-18424, de Incyte;

ww) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tal como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Berlex;

xx) Interferón alfa, tal como Sumiferon MP;

yy) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tales como erlotinib, Trastuzumab, Herceptina, Avastina, Platinos (cisplatino, carboplatino) o temazolamida;

zz) Agentes antineoplásicos tales como Docetaxel, Estramustina, Antraciclonas, (doxorrubicina (Adriamicina), epirrubicina (Ellence), y doxorrubicina liposómica (Doxil)), Taxanos (docetaxel (Taxotere), paclitaxel (Taxol), y paclitaxel unido a proteínas (Abraxano)),

Ciclofosfamida (Cytoxan), Capecitabine (Xeloda), 5 fluorouracilo (5 FU), Gemcitabina (Gemzar) o Vinorelbina (Navelbine);

Ejemplos de corticoides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipecilato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, fluocinolona acetónido, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilpredinosolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de Butixocort, RPR-10654, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos específicos de inhibidores adecuados de Syk quinasa que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención son fosfamatinib (de Rigel), R-348 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-112 (de Rigel), piceatannol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino]pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (R-406 de Rigel), 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida (QAB-205 de Novartis), dihidrocloruro de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida (BAY-61-3606 de Bayer) y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

Ejemplos específicos de antagonistas adecuados de M3 (anticolinérgicos) que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, zamifenacina, revatropato, espatropato, bromuro de darotropio, CI-923, NPC-14695, BEA-2108, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano (en particular, sales de aclidinio, más preferiblemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-

xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano, sales del éster endo-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-ílico de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-2-butinílico de ácido 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-[2-oxo-2-(3-tienil)etil]pirrolidinio, trifluoroacetato de N-[1-(3-hidroxibencil)-1-metilpiperidinio-3(S)-il]-N-[N-[4-(isopropoxicarbonil)fenil]carbamoil]-L-tirosinamida, UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3,3,1,0(2,4)]nonano, yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-feniletil)pirrolidinio, bromuro de trans-4-[2-[hidroxi-2,2-(ditien-2-il)acetoxi]-1-metil-1-(2-fenoxietil)piperidinio de Novartis (412682), sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3,3,1,0*2,4*]nonano, sales de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3,3,1,0*2,4*]nonano y ésteres 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílicos, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Ejemplos específicos de agonistas beta-adrenérgicos adecuados (β2-agonistas) qiue se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención are sulfato de terbutalina, fumarato de eformoterol, fumarato de formoterol, bambuterol, hidrocloruro de procaterol, hidrocloruro de sibenadet, hidrocloruro de mabuterol, sulfato de albuterol, sulfato de salbutamol, xinafoato de salmeterol, hidrocloruro de carmoterol, hidrocloruro de (R)-albuterol, hidrocloruro de Levalbuterol; hidrocloruro de Levosalbutamol; (-)-hidrocloruro de Salbutamol, formoterol, tartrato de (R,R)-Formoterol; tartrato de Arformoterol, sulfonterol, sulfato de Bedoradrina, Indacaterol, hidrocloruro de Trantinterol, hidrocloruro de Milveterol, Olodaterol, hidrobromuro de fenoterol, hidrobromuro de rimoterol, hidrocloruro de riproterol, Vilanterol broxaterol, hidrocloruro de pirbuterol, mesilato de bitolterol, hidrocloruro de clenbuterol, AZD-3199, GSK-159802; GSK-597901, GSK-678007, GSK-961081; 4-[2-[3-(1H-Bencimidazol-1-

il)-1,1-dimetilpropilamino]-1-hidroxietil]-2-(4-metoxibencilamino)fenol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-dometoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butyloxihenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, KUL-1248, HOKU-81, SM-110444, RP-58802B, laS100977 (abediterol) y compuestos described en las solicitudes de patentes PCT nº WO 2007/124898, WO 2006/122788A1, WO 2008/046598, WO 2008095720, WO 2009/068177 y WO 2010/072354.

Ejemplos específicos de anti-alérgicos adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención son los anti-histamínicos (p.ej., Metapirileno, Mequitazina, Azelastina hidrocloruro, Acrivastina, Emedastina difumarato, Emedastina fumarato, Loratadina, Ciproheptadina hidrocloruro, Difenhidramina hidrocloruro, Doxepina hidrocloruro, Prometazina hidrocloruro, Levocabastina hidrocloruro, Desloratadina, Cinnarizina, Setastina hidrocloruro, Mizolastina, Ebastina, Cetirizina hidrocloruro, Epinastina hidrocloruro, Olopatadina hidrocloruro, Bepotastina besilato, Triprolidina hidrocloruro, Rupatadina fumarato, Fexofenadina hidrocloruro, Levocetirizina dihidrocloruro, Ketotifeno, Azatadina maleato, Dimetindeno maleato, Clemastina fumarato, Alcaftadina, Bilastina, Vapitadina hidrocloruro, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 o SUN-1334H).

Ejemplos específicos de inhibidores adecuados de fosfodiestearasa IV (PDE4) que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención son benafentrina dimaleato, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofimilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, drotaverina hidrocloruro, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida (D-4418), 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina hidrocloruro (V-11294A), 6-[3-(N,N-Dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida hidrocloruro (GSK-256066), 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropanocarboxílico, MK-0873, CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-

ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patentes PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693, WO 2005/123692, y WO 2010/069504.

Ejemplos específicos de inmunosupresores adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención are picremolimus, tacrolimus, ciclosporina A, leflunomida, teriflunomida, vidofludimus, laquinimod, metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), agentes anti-TNF y compuestos descritos en las solicitudes de patente PCT Nos. WO 2008/077639, WO 2009/021696, WO 2009/153043, y WO2010083975 (en particular derivados de ácido amino(iso)nicotínico seleccionados del grupo que consiste en ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico, ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico y ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico; y derivados de ácido azabifenilaminobenzoico seleccionados del grupo que consiste en ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico, ácido 5-ciclopropil-2-((2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)amino)benzoico y ácido 5-metil-2-((6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)amino)benzoico).

Ejemplos específicos de agentes anti-infecciosos adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de PI3K de la presente invención are aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adhamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, elsamitrucina, epirrubicina, galarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, mupiricina, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, retapamulina, estimalamer, estreptozocina, valrrubicina, zinostatina, amfotericina B, bifonazol, caspofungina, clotrimazol, equinocandina B, econazol, fluconazol, flucitosina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, posaconazol, ravuconazol, terbinafin, tioconazol, voriconazol y combinaciones de los mismos.

Los productos de combinación particularmente preferidos de acuerdo con la invención comprenden un compuesto de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en mometasona furoato, ciclesonida, budesonida, fluticasona propionato, fluticasona furoato, betametasona valerato, clobetasol propionato, sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano (en particular sales de aclidinio, preferiblemente bromuro de

aclidinio), sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano, formoterol, salmeterol, indacaterol, carmoterol, laS 100977 (abediterol), compuestos descritos en las solicitudes de patentes PCT números WO 2008/077639, WO 2009/021696, WO 2009/153043, y WO 2010/083975 (en particular, derivados de ácido amino(iso)nicotínico seleccionados del grupo que consiste en ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico, ácido 2-(3,5-difluoro-3'-metoxibifenil-4-ilamino)nicotínico y ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico; y derivados de ácido azabifenilaminobenzoico seleccionados del grupo que consiste en ácido 5-ciclopropil-2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-ilamino)benzoico, ácido 5-ciclopropil-2-((2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)amino)benzoico y ácido 5-metil-2-((6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)amino)benzoico), metapirileno, cetirizina, loratadina, ebastina, desloratadina, fexofenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, Montelukast, picremolimus, tacrolimus, mupiricina, retapamulina, clotrimazol, ketoconazol y terbinafina.

Los compuestos de fórmula (I) y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); cáancer y tumores hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos, en donde el uso de un inhibidor de PI3K se espera que tenga un efecto beneficioso, por ejemplo leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

Los compuestos activos en el producto de combinación se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, conjunta o secuencial por la misma ruta o por una ruta diferente.

Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o en momentos muy cercanos. Alternativamente, se podrían administrar por la mañana uno o dos principios activos y el(los) otro(s) a lo largo del día. O, en otro escenario, uno o dos principios activos se podrían administrar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente todos, los principios activos se administrarán al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los principios activos se administrarán como una mezcla.

La invención también se refiere a un producto de combinación de los compuestos de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para uso en el tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística,

fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

La invención también abarca el uso de una combinación de los compuestos de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para la fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.

La invención también proporciona un método de tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral

amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, p. ej. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, atomizadores nasales o aerosoles, etc); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, los derivados de pirrolotriazinona de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende un derivado de imidazopiridina de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística,

fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un derivado de imidazopiridina de la invención y otro compuesto activo útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden los compuestos de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión composición farmacéutica se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos aquí, o sus sales, solvatos, N-óxidos, estereoisómeros, derivados deuterados o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Tal como se usa en esta memoria, un diluyente o vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable se refiere a un vehículo o diluyente que no causa irritación significativa en un organismo y no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejoría por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3K), tales como las descritas aquí previamente.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de la invención para uso en el tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores

sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica.

En particular, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica. La invención también abarca el uso de una composición farmacéutica de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar estas enfermedades.

La invención también proporciona un método de tratamiento de una alteración patológica o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks), en particular en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades respiratorias; enfermedades alérgicas; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias; trastornos funcionales y trastornos neurológicos; enfermedades cardiovasculares; infección viral; trastornos metabólicos y endocrinos; trastornos neurológicos y dolor; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos (TMP tales como policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis); tumores cancerosos y hematológicos, leucemia, linfomas y tumores sólidos; más particularmente en donde la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemica hemolítica autoinmune, diabetetes tipo I, vasculitis cutánea, lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, enfermedades vesiculoampollosas incluidas, pero sin limitarse a ellas, pénfigo vulgar, penfigoide vesiculoampolloso y epidermolisis vesiculoampollosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática,

sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica; más particularmente, la alteración patológica o enfermedad se selecciona de leucemia, linfomas y tumores sólidos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, diabetes tipo I, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, psoriasis, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínica; que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El principio activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si la dilución se ha hecho antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, inhalación, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la invención y los métodos para su preparación serán claramente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos per se y los excipientes que se usan realmente dependen, entre otros, del procedimiento deseado de administración de las composiciones. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de los compuestos de la presente invención en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

i) Administración oral

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente (administración peroral; *per os* (en latín)). La administración oral implica tragar, de manera que el compuesto es adsorbido en el intestino y suministrado al hígado a través de la circulación portal (primera etapa del metabolismo hepático) y finalmente entra en el tracto gastrointestinal (GI).

Las composiciones para administración oral pueden tener forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, polvo seco para inhalación o preparaciones líquidas, tales como mezclas, soluciones, elixires, jarabes o suspensiones, todas ellas conteniendo el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden hacer por métodos bien conocidos en la técnica. El principio activo puede presentarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Un comprimido o tableta puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluente, tal como un polvo o un granulado, mezclarlo opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante.

Las tabletas pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo contenido en ellos.

En las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede representar de 1 %p a 80 %p de la forma de dosificación, más típicamente de 5 %p a 60 %p de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos normalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilo celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1 %p a 25 %p, preferiblemente de 5 %p a 20 %p de la forma de dosificación.

Generalmente se usan aglutinantes para conferir propiedades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, azúcares, polietilenglicol, gomas sintéticas y naturales, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato dibásico de calcio dihidratado. Opcionalmente, los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polysorbato 80, y agentes para facilitar el deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos típicamente están en cantidades de 0,2 %p a 5 %p del comprimido, y los agentes que facilitan el deslizamiento típicamente representan de 0,2 %p a 1 %p del comprimido.

Generalmente los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades de 0,25 %p a 10 %p, preferiblemente de 0,5 %p a 3 %p del comprimido. Otros ingredientes convencionales incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y enmascaradores del sabor.

Comprimidos ilustrativos contienen hasta 80 %p de fármaco, de aproximadamente 10 %p a aproximadamente 90 %p de aglutinante, de aproximadamente 0 %p a aproximadamente 85 %p de diluyente, de aproximadamente 2 %p a aproximadamente 10 %p de disgregante, y de aproximadamente 0,25 %p a aproximadamente 10 %p de lubricante. Las mezclas para comprimidos se pueden prensar directamente o con rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas para

comprimidos, alternativamente, se pueden granillado en estado húmedo, seco o reblandecido, o la masa reblandecida se puede hacer solidificar, o se pueden extrusionar antes de comprimir. La formulación final puede incluir una o más capas y se puede revestir o no con una cubierta; o encapsularla.

La formulación de comprimidos se discute con más detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 ", por. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980.

Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para ser liberadas de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada.

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas en la patente de EE.UU. número 6,106,864. Se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas recubiertas y osmóticas en Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para producir liberación controlada está descrito en WO 00/35298. Las descripciones de estas referencias se incorporan aquí íntegramente por referencia.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, t uno o más agentes emulsionantes y/o de suspensión. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal u otro derivado soluble del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo de la invención, insoluble, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con agua, junto con

un agente de suspensión o un agente aromatizante. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo en un sobre.

ii) Administración a través de la mucosa oral

Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de las mucosas orales. Dentro de la cavidad mucosa oral, el suministro de fármacos se clasifica en tres categorías: (a) suministro sublingual, que es el suministro sistémico de fármacos a través de las membranas mucosas que revisten el suelo de la boca, (b) suministro bucal, que es la administración del fármaco a través de las membranas mucosas que revisten los carrillos (mucosa bucal), y (c) suministro local, que es el suministro de fármaco en la cavidad oral.

Los productos farmacéuticos para ser administrados a través de las mucosas orales se pueden diseñar en forma de caramelos sólidos y comprimidos que se disuelven en la boca, mucoadhesivos, que se formulan con uno o más polímeros mucoadhesivos (bioadhesivos) (tales como hidroxi propil celulosa, polivinil pirrolidona, carboximetilo celulosa sódica, hidroxi propil metilo celulosa, hidroxi etil celulosa, alcohol polivinílico, poliisobutileno o poliisopreno); e intensificadores de la penetración a través de la mucosa (tales como butanol, ácido butírico, propranolol, laurilsulfato sódico y otros)

iii) Administración inhalada

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un spray de aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, spray, atomizador (preferiblemente un atomizador que hace uso de la electrohidrodinámica para producir una nebulización fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

Las composiciones en forma de polvo seco para administración al pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en forma de cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada

cápsula o cartucho puede contener generalmente 0,001-50 mg, más preferiblemente 0,01-5 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el(los) principio(s) activo(s) pueden no contener excipientes.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para administración en dosis unitaria o multidosis. En el caso de administración multidosis, la formulación puede ser dosificada previamente o en el momento de su uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: (a) dosis única, (b) unidosis múltiple y (c) dispositivos multidosis.

Para inhaladores del primer tipo, las dosis únicas son pesadas por el fabricante en pequeños envases, que son cápsulas de gelatina principalmente duras. Debe tomarse una cápsula de una caja o envase separado e insertarse en un receptáculo del inhalador. A continuación, debe abrirse y perforarse la cápsula con agujas o cuchillas cortantes con el fin de dejar que parte de la corriente de aire inspirada pase por la cápsula arrastrando el polvo o descargando el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, debe retirarse de nuevo la cápsula vacía del inhalador. Normalmente, es necesario realizar el desmontaje del inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede resultar difícil y engorrosa para algunos pacientes.

Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina duras para inhalación de polvos son: (a) mala protección frente a la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o hendiduras y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para algunos inhaladores con cápsula, se ha detectado una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores con cápsula tienen una recámara desde la que pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, como se ha descrito en la patente internacional WO 92/03175. Otros inhaladores con cápsula han sustituido las recámaras por cámaras de cápsulas que pueden estar conectadas con el conducto de aire para descarga de la dosis (por ejemplo, los documentos WO 91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo

de inhaladores de unidosis múltiples junto con inhaladores con blísteres, que tienen en un disco o en una tira un número limitado de unidosis para su suministro.

Los inhaladores con blísteres proporcionan al medicamento mejor protección frente a la humedad que los inhaladores con cápsula. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta así como la hoja del blíster o despegando la hoja de cubierta. Cuando se usa una tira de blísteres en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero el inconveniente para el paciente es sustituir las tiras vacías. Por consiguiente, dichos dispositivos son con frecuencia desechables incluyendo el sistema de dosis y el mecanismo usado para transportar los blísteres y abrir las cavidades.

Los inhaladores multidosis no contienen cantidades dosificadas previamente de la formulación en polvo. Constan de un envase relativamente grande y un principio de medida de la dosis que puede ser accionado por el paciente. El envase contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente de la totalidad del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos elementos para medir la dosis, que incluyen membranas rotatorias (por ejemplo, la patente EP 0069715) o discos (por ejemplo, las patentes GB 2041763; la patente europea EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, las patentes EP 0166294; GB 2165159 y el documento WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que deben ser rellenadas con polvo desde el envase. Otros dispositivos multidosis contienen placas deslizantes para medida (por ejemplo, los documentos de Patente US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos medidores con un receptáculo local o circunferencial para desplazar cierto volumen de polvo del envase a una cámara suministradora o un conducto de aire (por ejemplo, los documentos de patente EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o placas deslizantes para medida, tal como el Genuair ® (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patente núms. WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008027.

La medida reproducible de la dosis es una de las principales preocupaciones para los dispositivos inhaladores multidosis.

La formulación en polvo tiene que presentar propiedades de flujo buenas y estables, ya que el llenado de las copas o cavidades dosificadoras está influenciado principalmente por la fuerza de la gravedad.

Para inhaladores de dosis única y unidosis múltiples recargados, la exactitud y reproducibilidad de la medida de la dosis puede ser garantizada por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores multidosis, pueden contener un número de dosis mucho mayor, mientras que el número de manipulaciones para preparar una dosis es generalmente menor.

Debido a que la corriente de aire inspirada en los dispositivos multidosis está con frecuencia en línea recta por la cavidad de medición de la dosis y debido a que los sistemas de medida de la dosis de los inhaladores multidosis, que son macizos y rígidos, no pueden ser agitados por la corriente de aire inspirada, la masa en polvo durante la descarga es arrastrada simplemente desde la cavidad y casi no se produce desaglomeración.

Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no forman siempre parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, deben minimizarse la adherencia del polvo a las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin que afecte a las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen envases de fármaco desechables que se pueden reponer después haber tomado el número prescrito de dosis (p.ej. WO 97/000703). Para dichos inhaladores multidosis semipermanentes con envases para el fármaco desechables, son incluso más estrictos los requisitos para evitar la acumulación del fármaco.

Además de las aplicaciones por inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden administrarse en aerosoles que funcionan con gases propulsores o los llamados atomizadores, por medio de los cuales las soluciones de las sustancias farmacológicamente activas pueden ser pulverizadas a alta presión para formar una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que puede ser completamente prescindible el uso de gases propulsores. Tal atomizador es el Respimat® que se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patentes PCT núms. WO 91/14468 y WO 97/12687, haciéndose aquí referencia al contenido de las mismas.

Las composiciones para pulverización para administración al pulmón por inhalación pueden formularse, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados por envases a presión, tal como un inhalador con la dosis dosificada, con la ayuda de un gas propulsor licuado adecuado. Las

composiciones para aerosol adecuadas para inhalación pueden ser bien una suspensión o una solución y contienen generalmente el(los) principio(s) activo(s) y un gas propulsor adecuado, tal como un hidrocarburo fluorado o clorofluorado que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano o una de sus mezclas. También pueden usarse como gases propulsores el dióxido de carbono u otros gases adecuados.

La composición de aerosol puede estar libre de excipentes u opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, (p.ej. ácido oleico o lecitina) y codisolventes, (p.ej. etanol). Las formulaciones presurizadas estarán contenidas generalmente en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y provisto de un accionador con una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación poseen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño óptimo de las partículas para su inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10μm, preferiblemente 2-5μm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20μm generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, puede reducirse el tamaño de las partículas del principio activo recién producido por medios convencionales, por ejemplo por micronización. Puede separarse la fracción deseada por clasificación o tamización con aire. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

Conseguir una alta capacidad de reproducción de la dosis con polvos micronizados es difícil debido a su mala fluidez y a su extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones en polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando son descargadas en el tracto respiratorio. Así, se emplea generalmente un excipiente tal como lactosa o glucosa. En la presente invención el tamaño de partículas del excipiente será generalmente mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente es lactosa estará presente típicamente en forma de lactosa molida, preferiblemente alfa-lactosa monohidrato cristalina.

Las composiciones para aerosol presurizadas se introducirán generalmente en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los botes pueden

estar revestidos opcionalmente con un material plástico, por ejemplo un polímero fluorocarbonado, como ha sido descrito en el documento WO 96/32150. Los botes estarán provistos de un accionador adaptado a la administración bucal.

iv) Administración a través de la mucosa nasal

Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de la mucosa nasal.

Las composiciones típicas para administración a través de la mucosa nasal se aplican típicamente por medio de una bomba pulverizadora atomizadora, dosificadora, y están en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificantes de la tonicidad y agentes modificantes de la viscosidad.

v) Administración parenteral

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), los inyectores sin aguja y las técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y tampones (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se formulan más adecuadamente como soluciones no acuosas estériles o como formas secas para ser usadas junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirogénica.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede realizar fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que aumentan la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada. Así, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, un semi-sólido o un líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado, proporcionando liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents y microesferas de PGLA recubiertos con fármacos.

vi) Administración tópica

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente a la piel o a las mucosas, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, sellos, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar intensificadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (Octubre 1999). Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas.

La formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada.

vii) Administración rectal/intravaginal

Los compuestos de la invención se pueden administrar rectal o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero se pueden utilizar otras alternativas si es apropiado. Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada.

viii) Administración ocular

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en ojos y oídos, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o una solución en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (v.g. esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (v.g., silicona), sellos, lentillas y sistemas en forma de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilo celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, junto con un agente conservante, tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones se pueden suministrar por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural se pueden formular para producir liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, o programada.

ix) Otras tecnologías

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, poder para enmascarar el sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

La cantidad del compuesto activo que se administra dependerá del individuo que se esté tratando, la gravedad del trastorno o estado, la velocidad de administración, la disposición el compuesto y el criterio del médico que prescribe el tratamiento. Sin embargo, una dosis eficaz típicamente está en el intervalo de 0,01-3000 mg, más preferiblemente 0,5-1000 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable al día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan en una forma adecuada para administración oral, inhalatoria o tópica, siendo particularmente preferida la administración oral o inhalatoria.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico.

Preferiblemente la composición está en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo comprimido, cápsula o dosis para aerosol dosificada, de modo que el paciente pueda administrarse una sola dosis.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del principio activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de formulaciones:

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

Ejemplo de formulación 1 (suspensión oral)

Ingrediente	**Cantidad**
Compuesto activo	3 mg
Ácido cítrico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparaben	0,1 g
Azúcar granulada	25 g
Sorbitol (solución al 70%)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aromatizante	0,02 g
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 mL

Ejemplo de formulación 2 (Cápsula de gelatina dura para administración oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1 mg
Lactosa	150 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Ejemplo 3 de formulación (Cartucho de gelatina para inhalación)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	0,2 mg
Lactosa	25 mg

Ejemplo de formulación 4 (formulación para inhalación con un inhalador de polvo seco abreviadamente IPS)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 5 (formulación para un inhalador de dosis predeterminada abreviadamente IDP)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. para 200 mL

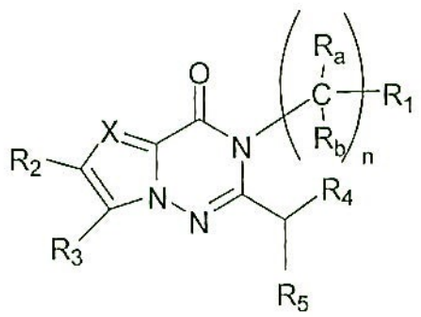
En todos los ejemplos de formulaciones, el compuesto activo es (S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

Las modificaciones que no afectan, ni alteran, ni cambian, ni modifican los aspectos esenciales de los compuestos, combinaciones o composiciones farmacéuticas que se han descrito, están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo:



Fórmula (I)

donde:

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_6$;

n representa 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R_a y R_b representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_7, un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piperidinilo o un grupo tetrahidropiranilo;

en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3, un grupo $-(CH_2)$-(fenil)-O-(alquilo C_1-C_3), un grupo $-NR_7R_8$ o un grupo $-OR_8$; en donde cada uno de R_7 y R_8 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

cada uno de R_2 y R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

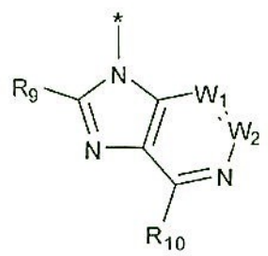
R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

R_6 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxi; un grupo ciano; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_7; un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; un grupo -$(CH_2)_{1-3}$O(alquilo C_1-C_3); un grupo -$(CH_2)_{0-3}$OC(O)-(alquilo C_1-C_3); un grupo -$(CH_2)_{0-3}$C(O)O-(alquilo C_1-C_3); un grupo -C(O)-NR'R''; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$C(O)OH; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$(imidazolilo); un grupo -$(CH_2)_{0-3}$(oxazolilo); un grupo -$(CH_2)_{0-3}$(oxadiazolilo); un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-(pirazolilo) o un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-(morfolinilo); en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3; y

en donde los grupos imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo y morfolinilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3,

R_5 representa un grupo seleccionado de:

i) un grupo de fórmula (IIa),



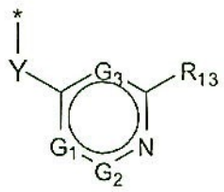
fórmula (IIa)

en donde W_1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{11}$ y W_2 representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR_{12}, en donde cada uno de R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R', un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R'', un grupo -$(CH_2)_{0-}$

$_3$NR'R'', o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4,

;

ii) un grupo de fórmula (IIb),



fórmula (IIb)

en donde Y representa un enlazador seleccionado de entre NR' o -S

G_1 representa un átomo de nitrógeno o un grupo un grupo $-CR_{14}$;

G_2 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{15}$

G_3 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{16}$;

en donde

cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} independientemente representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN; un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R'; un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$

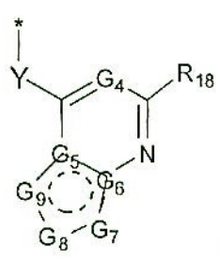
; y

iii) un grupo de fórmula (IIc),

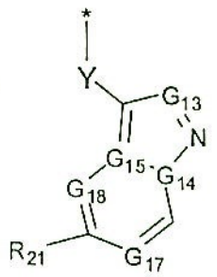


fórmula (IIc)

R_{17} representa un grupo seleccionado de:



formula (IIIa)



formula (IIId)

en donde Y representa un enlazador seleccionado de entre NR' o –S

y en donde

G_4 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{22}$;

cada uno de G_5 y G_6 representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, en donde cuando uno de G_5 y G_6 representa un átomo de nitrógeno el otro representa un átomo de carbono;

G_7 representa un grupo -NH o un grupo -CH;

G_8 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{23}$;

G_9 representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{24}$;

G_{13} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{28}$;

cada uno de G_{14} y G_{15} representa independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, en donde, cuando uno de G_{14} y G_{15} representa un átomo de nitrógeno, el otro representa un átomo de carbono;

G_{17} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{29}$;

G_{18} representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_{30}$;

cada uno de R_{18}, R_{21} R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un

grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R', un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R", un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R", o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo -CHF_2 o un grupo -CF_3; o

R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo pirrolidinil-purinilo group o pirrolidinil-pirimidinilo; en donde el grupo pirrolidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y en donde el grupo purinilo está no sustituido o sustituido con un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-NR'R"; y en donde el grupo pirimidinilo está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN o un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R"; ydonde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo, donde dicho fenilo o piridinilo está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo -$(CH_2)_{0-3}OCH_3$; y en donde preferiblemente dichos grupos fenilo y piridinilo están directamente unidos al grupo pirrolotriazinona.

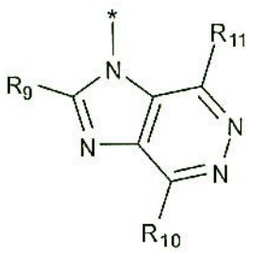
3. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R", o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_3; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3;

y

en donde R_6 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_3, un grupo haloalquilo C_1-C_3, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-NH_2$, un grupo $-N(CH_3)H$, un grupo $-N(CH_3)_2$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_2.

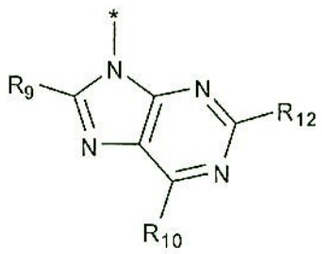
4. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores en donde R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIa-1), y



formula (IIa-1)

ii) un grupo de fórmula (IIa-2)



formula (IIa-2)

en donde

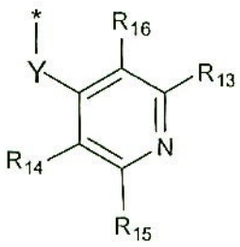
cada uno de R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4.

5. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores donde R_5 representa un grupo seleccionado de

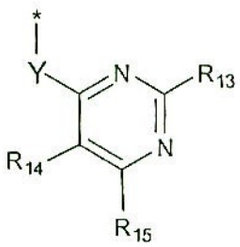
i) un grupo de fórmula (IIb-1),

ii) un grupo de fórmula (IIb-2),

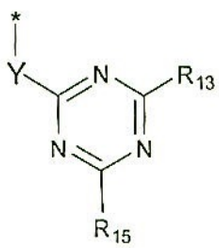
iii) un grupo de fórmula (IIb-3),



formula (IIb-1)

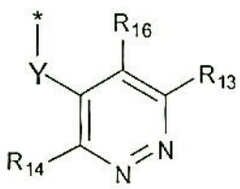


formula (IIb-2)



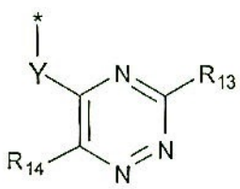
formula (IIb-3)

iv) un grupo de fórmula (IIb-4), y



formula (IIb-4)

v) un grupo de fórmula (IIb-5),



formula (IIb-5)

en donde

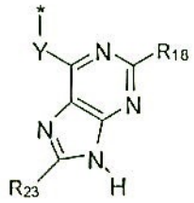
cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C_1-C_4; un grupo haloalquilo C_1-C_4; un grupo hidroxialquilo C_1-C_4; un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN; un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R'; un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; un grupo -$(CH_2)_{0-3}$-NR'R''; o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4;

en donde cada uno de R' y R'' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como en la reivindicación 1;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo -CHF_2 o un grupo -CF_3.

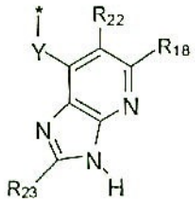
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R_5 representa un grupo seleccionado de

i) un grupo de fórmula (IIIa-1),



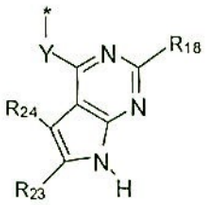
formula (IIIa-1)

ii) un grupo de fórmula (IIIa-2),



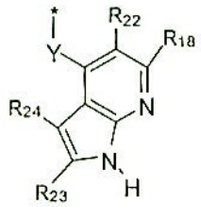
formula (IIIa-2)

iii) un grupo de fórmula (IIIa-3),



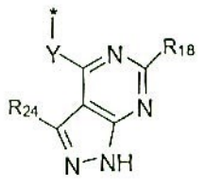
formula (IIIa-3)

iv) un grupo de fórmula (IIIa-4),



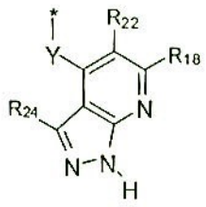
formula (IIIa-4)

v) un grupo de fórmula (IIIa-5),



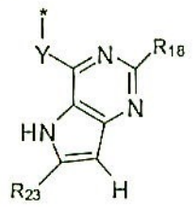
formula (IIIa-5)

vi) un grupo de fórmula (IIIa-6),



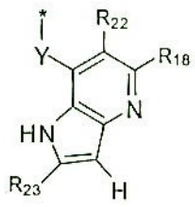
formula (IIIa-6)

vii) un grupo de fórmula (IIIa-7),



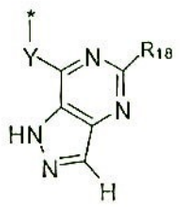
formula (IIIa-7)

viii) un grupo de fórmula (IIIa-8),



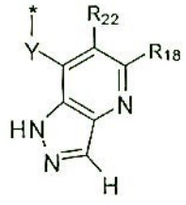
formula (IIIa-8)

ix) un grupo de fórmula (IIIa-9),



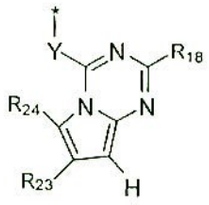
formula (IIIa-9)

X) un grupo de fórmula (IIIa-10),



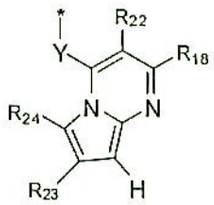
formula (IIIa-10)

xi) un grupo de fórmula (IIIa-11),



formula (IIIa-11)

xii) un grupo de fórmula (IIIa-12),

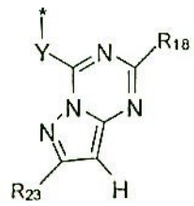


formula (IIIa-12)

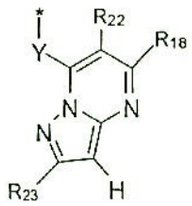
xiii) un grupo de fórmula (IIIa-13),

xiv) un grupo de fórmula (IIIa-14),

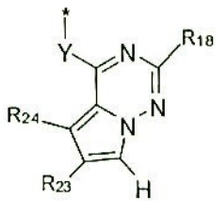
xv) un grupo de fórmula (IIIa-15),



fórmula (IIIa-13)



fórmula (IIIa-14)

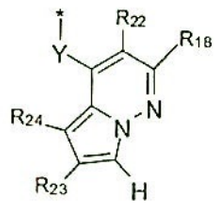


fórmula (IIIa-15)

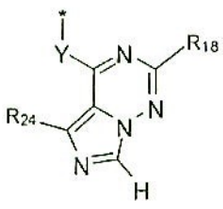
xvi) un grupo de fórmula (IIIa-16),

xvii) un grupo de fórmula (IIIa-17),

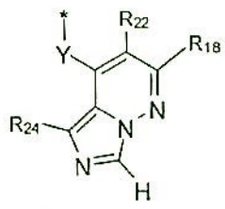
xviii) un grupo de fórmula (IIIa-18),



fórmula (IIIa-16)



fórmula (IIIa-17)

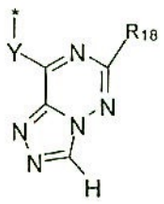


fórmula (IIIa-18)

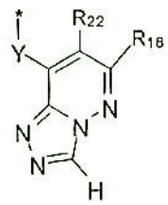
xix) un grupo de fórmula (IIIa-19),

xx) un grupo de fórmula (IIIa-20),

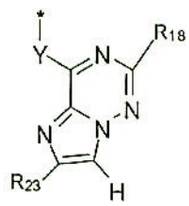
xxi) un grupo de fórmula (IIIa-21), y



fórmula (IIIa-19)

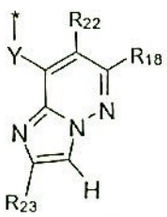


fórmula (IIIa-20)



fórmula (IIIa-21)

xxii) un grupo de fórmula (IIIa-22)



fórmula (IIIa-22)

en donde

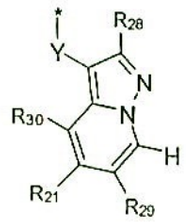
cada uno de R_{18}, R_{22}, R_{23}, y R_{24} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo -$(CH_2)_{0-3}$CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{1-3}$-CN, un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-R', un grupo -C(O)-$(CH_2)_{0-3}$-NR'R'', un grupo -$(CH_2)_{0-3}$NR'R'', o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo

ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como en la reivindicación 1;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

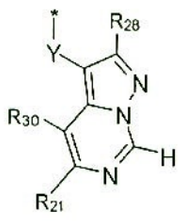
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R_5 representa un grupo seleccionado de:

i) un grupo de fórmula (IIId-1),



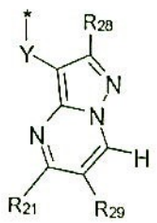
formula (IIId-1)

ii) un grupo de fórmula (IIId-2), y



formula (IIId-2)

iii) un grupo de fórmula (IIId-3),



formula (IIId-3)

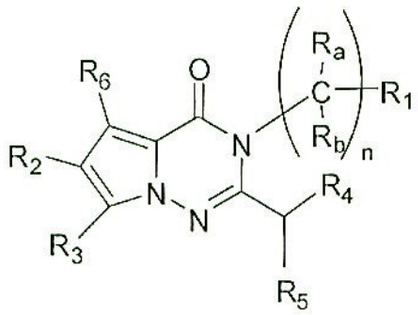
en donde

cada uno de R_{21}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo haloalquilo C_1-C_4, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4, un grupo cicloalquilo C_3-C_4, un grupo $-(CH_2)_{0-3}CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, un grupo $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4, donde dicho grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_1-C_4, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo C_3-C_4; en donde cada uno de R' y R" representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4; y en donde Y se define como en la reivindicación 1;

o en el caso en que Y representa un grupo -NR'-, R_4 junto con el grupo -NR'- y el átomo de carbono al que R_4 y el grupo -NR'- están unidos forman un grupo

heterociclilo que contiene N, saturado, de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo $-CHF_2$ o un grupo $-CF_3$.

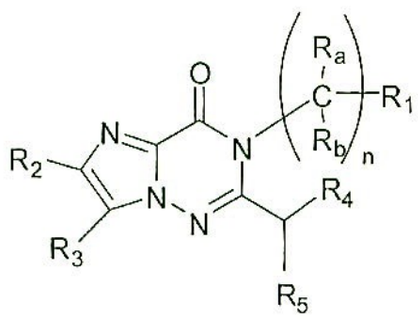
8. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):



formula (Ia)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_a, R_b y n se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib):



formula (Ib)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_a, R_b y n se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 que es uno de:

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-5-cloro-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-ciclopropil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Aminopirimidin-4-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
4-((4-Oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)picolinamida;
2-((2-Aminopiridin-4-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-ciclohexilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((9H-Purin-6-iltio)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((9H-purin-6-iltio)metil)-6-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(6-aminopirimidin-4-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(6-aminopirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(2,4-difluorofenil)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-bencil-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]-triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-o-tolilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(piridin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo-[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-((6-Amino-9*H*-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-metilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-5-cloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(R)-2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(5-(difluorometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
2-(1-(9H-purin-6-ilamino)-3,3,3-trifluoropropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-Amino-6-(3,3,3-trifluoro-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-3-fenil-2-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-(difluorometil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-cloro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)-2-hidroxietil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(R)-4-amino-6-(2-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(metil(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(metil(9H-purin-6-il)amino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-7-metil-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(7-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(4,4-difluoro-1-(9H-purin-6-il)pirrolidin-2-il)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(4,4-difluoro-2-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-((S)-1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(1-feniletil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-((4-oxo-3-(1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((1S)-1-(5-(1,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(hidroximetil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(2-Amino-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-4-Amino-6-(1-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-5-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)propil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(R)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-2-hidroxietil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;
(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
2-((S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;
(R)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(2,6-Diamino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(morfolinometil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((S)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((R)-1-feniletil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

ácido (S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxílico;

2-((S)-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-pyran-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-Diamino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-(1-(3-((1H-Pirazol-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)-6-aminopirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclobutil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-Amino-4-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-(1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-((3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)metil)-5-metil-3-o-tolilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-amino-6-((S)-1-(4-oxo-3-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-5-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(isoxazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-N,N-dimetil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-N-propil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxamida;

2-((S)-1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propylamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-fenilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(R)-4-Amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-hidroxietilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-((4-oxo-3-o-tolil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)-3-hidroxipropil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metiloxazol-5-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(2-metoxietil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carboxilato de (S)-propilo;

(S)-4-Amino-6-(3-hidroxi-1-(4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)-3-hidroxipropil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-4-amino-6-(1-(3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-3-hidroxipropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(acetato de S)-2-(2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)etilo;

(S)-2-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

2-((2S,4R)-1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)-4-hidroxipirrolidin-2-il)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-((2S,4R)-2-(5-(aminometil)-3-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(5-bromo-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-4-Amino-6-(1-(4-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-3-(3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-3-fenilimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;

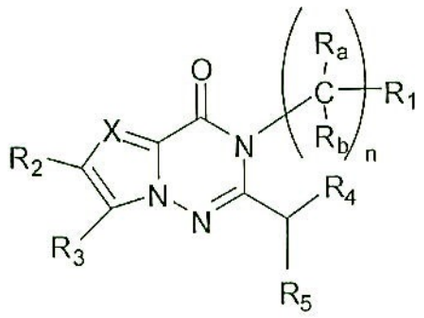
(S)-4-amino-6-(1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un producto de combinación, que comprende (i) un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y (ii) otro compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista de Adenosido A_{2A}, un agente para tratar trastornos cardiovasculares, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente anti-alérgico, un agente anti-colinérgico, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-infeccioso, un agonista β2-adrenérgico, un inhibidor de unaa molécula homóloga al receptor quimioatractor expresada en células TH_2 (CRTH2), un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un inhibidor de IKKβ/IKBKB (IkB quinasa beta o IKK2), un inhibidor de quinasa Janus (JAK), un inhibidor de proteína activada por mitógeno p38 quinasa de acción tópica (p38 MAPK) , un inhibidor de fosfosdiesterasa (PDE) IV, y un inhibidor de tirosina quinasa (Syk) de bazo, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

RESUMEN



Fórmula (I)

Se describen nuevos derivados de pirrolotriazinona que tienen la estructura química de fórmula (I); así como un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como inhibidores de Fosfoinositido 3-quinasas (PI3Ks).

356

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION __X__PCT __X__MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: **DIVISION EXP. 13 – 244.188**
(22) Fecha de solicitud: (51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **ALMIRALL, S.A.**

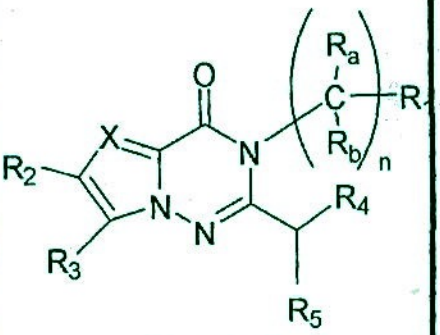
(72)Inventor(es): **BERNAL ANCHUELA, Francisco Javier; CARRASCAL RIERA, Marta; CATURLA JAVALOYES, Juan Francisco; GRACIA FERRER, Jordi; MATASSA, Victor Giulio; TERRICABRAS BELART, Emma; TALTAVULL MOLL, Joan**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	11382124.3	**26/04/2012**	**EP**
	61/502,550	**29/06/2011**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **24/08/2015**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **26/04/2012**
No. de solicitud **PCT/EP2012/057671**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **01/11/2012**
No.Publicación: **WO2012/146666A1**



Fórmula (I)

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K**

(57) Resumen: Un compuesto, de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo: donde: X representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR6; n= representa 0, 1, 2 o 3; cada uno de Ra y Rb representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; **CONTINUA AL RESPALDO**

357

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD __ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: **DIVISION EXP. 13 – 244.188** (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante (s) **ALMIRALL, S.A.**

(72) Inventor(es) **BERNAL ANCHUELA, Francisco Javier; CARRASCAL RIERA, Marta; CATURLA JAVALOYES, Juan Francisco; GRACIA FERRER, Jordi; MATASSA, Victor Giulio; TERRICABRAS BELART, Emma; TALTAVULL MOLL, Joan; ERRA SOLA, Montserrat**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		11382124.3		26/04/2012 29/06/2011		EP US

(85) Fecha inicio fase nacional: **24/08/2015**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **26/04/2012**
No. de solicitud **PCT/EP2012/057671**

(87) Publicación internacional
Fecha: **01/11/2012** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO2012/146666 A1**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K**

318

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

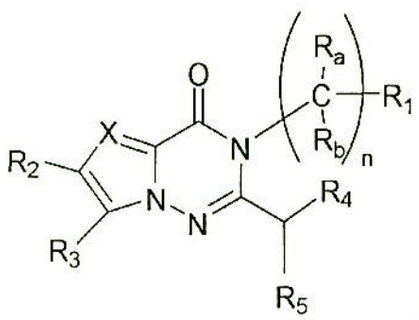
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: **DIVISION EXP. 13 – 244.188**	(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **ALMIRALL, S.A.**
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais **11382124.3 26/04/2012 EP** **61/502,550 29/06/2011 US**	(72) Inventor(es) **BERNAL ANCHUELA, Francisco Javier** **CARRASCAL RIERA, Marta** **CATURLA JAVALOYES, Juan Francisco** **GRACIA FERRER, Jordi** **MATASSA, Victor Giulio** **TERRICABRAS BELART, Emma** **TALTAVULL MOLL, Joan** **ERRA SOLA, Montserrat**
	(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: **24/08/2015** Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **26/04/2012** No. de solicitud **PCT/EP2012/057671**	(87)Publicación Internacional Fecha (dd/mm/aa) **01/11/2012** N° publicación: **WO2012/146666 A1**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K**

Resumen:

Un compuesto, de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo:



Fórmula (I)

donde:

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR6;

n representa 0, 1, 2 o 3;

cada uno de Ra y Rb representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

359

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0042250

Bogolá D.C., Abril 17 de 2015 - 10:55:23

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	27492	09/03/2015	530.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	608838392	17/04/2015	12.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-086261- -00000-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:57 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 361

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-244188- -00010-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:56 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 361

360

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0042404

Bogotá D.C., Abril 17 de 2015 - 14:56:27

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	42248	17/04/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	42249	17/04/2015	32.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	64.000.00
				$64.000.00

SON: **SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-086261- -00000-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 361

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-244188- -00010-0000
Fecha. 2015-04-17 15:15:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 361

361.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona qu
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Dis
- ☐ diseño
- ☐ Comprobante de pago de las ta

Completa ☐

ora el

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-244188- -00010-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:56 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 361

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ☐ Indicación que se solicita un esquem
- ☐ Datos de identificación del solicitante
- ☐ Representación gráfica de un esquem
- ☐ Comprobante de pago de las tasas esta

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-086261- -00000-0000
Fecha: 2015-04-17 15:15:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 361