

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 451**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014 PCT/US2014/034662**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14172644**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014 E 14732662 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2986610**

54 Título: **Heterocíclicos bicíclicos como inhibidores del FGFR**

30 Prioridad:

19.04.2013 US 201361813782 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2018

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**SUN, YAPING;
LU, LIANG;
YAO, WENQING;
ZHUO, JINCONG;
WU, LIANGXING;
XU, MEIZHONG;
QIAN, DING-QUAN;
ZHANG, FENGLEI y
HE, CHUNHONG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 657 451 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Heterocíclicos bicíclicos como inhibidores del FGFR**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a heterociclos bicíclicos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son inhibidores de una o más enzimas de FGFR y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a FGFR, tal como el cáncer.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) son quinasas de tirosina receptoras que se unen a ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Hay cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que son capaces de unirse a ligandos y están implicadas en la regulación de muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo de tejidos, la angiogénesis, la curación de heridas y la regulación metógena. Tras la unión del ligando, los receptores experimentan dimerización y fosforilación que conducen a la estimulación de la actividad de quinasas de proteína y al reclutamiento de muchas proteínas de acoplamiento intracelulares. Estas interacciones facilitan la activación de un conjunto de vías de señalización intracelular que incluyen Ras-MAPK, AKT-PI3K y fosfolipasa C que son importantes para el crecimiento celular, la proliferación y la supervivencia (revisada en Eswarakumar y col., Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). La activación aberrante de esta vía a través de la sobreexpresión de ligandos de FGF o FGFR o mutaciones activadoras en los FGFR pueden conducir al desarrollo, progresión y resistencia del tumor a terapias contra el cáncer convencionales. En el cáncer humano, se han descrito alteraciones genéticas que incluyen la amplificación génica, las translocaciones cromosómicas y las mutaciones somáticas que conducen a la activación del receptor independiente del ligando. La secuenciación de ADN a gran escala de miles de muestras tumorales ha revelado que los componentes de la vía del FGFR están entre los más mutados en el cáncer humano. Muchas de estas mutaciones activadoras son idénticas a las mutaciones de la línea germinal que conducen a síndromes de displasia esquelética. Los mecanismos que conducen a la señalización dependiente de ligando aberrante en la enfermedad humana incluyen sobreexpresión de FGF y cambios en el empalme de FGFR que conducen a receptores con capacidades de unión de ligando más promiscuas (revisadas en Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner y Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores dirigidos a FGFR puede ser útil en el tratamiento clínico de enfermedades que tienen una actividad elevada de FGF o FGFR.

[0003] Los tipos de cáncer en los que están implicados FGF/FGFR incluyen, pero no se limitan a: carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, cervical, colorectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, ovario, próstata); neoplasias hematopoyéticas (p. ej., mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas y macroglubulinemia de Waldenstrom); y otros neoplasmas (p. ej., glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma). Además de un papel en los neoplasmas oncogénicos, la activación del FGFR también se ha visto implicada en trastornos esqueléticos y condrocitos que incluyen, entre otros, síndromes de craneosinostosis y acrodroplasia.

[0004] Los documentos WO 99/61444 y US 2004/044012 describen algunos heterociclos bicíclicos que inhiben quinasas dependientes de ciclina y enzimas de quinasas de tirosina, y como tales son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares tales como angiogénesis, aterosclerosis, reestenosis y cáncer.

[0005] Existe una necesidad continua para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades, y los inhibidores de FGFR descritos en la presente memoria ayudan a satisfacer esta necesidad.

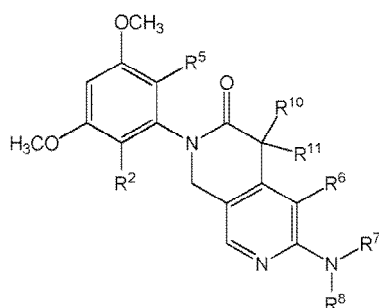
50 RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] La presente invención se refiere a inhibidores de FGFR que tienen la Fórmula IIIa:

55

60

65



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables constituyentes se definen en las reivindicaciones.

5 **[0007]** La presente invención se dirige además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula IIIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 **[0008]** La presente invención se dirige además a métodos de inhibición de una enzima FGFR comprendiendo poner en contacto la enzima in vitro con un compuesto de fórmula IIIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] La presente invención se dirige además a compuestos de fórmula IIIa, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad anormal o la expresión de una enzima FGFR.

15 **[0010]** La presente invención se dirige además a compuestos de fórmula IIIa para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad anormal o la expresión de una enzima FGFR.

[0011] La presente invención se dirige además al uso de compuestos de fórmula IIIa en la preparación de un medicamento para uso en terapia.

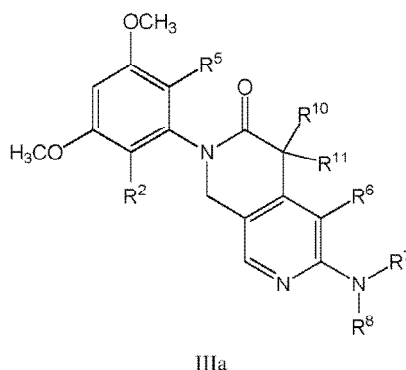
20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

[0012] La presente invención se refiere a inhibidores de FGFR que tiene la Fórmula IIIa:

25

30

35



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

45 R^2 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , ciclopropilo, CN, OR, SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$;

50 R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)O^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a} ;

55 cada R^{6a} se selecciona independientemente de Cy^1 , halo, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)O^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)O^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^1 , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)O^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

60 R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C(O)R^A$, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} ,

- cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ (están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a};
- 5 cada R^{7a} se selecciona independientemente de Cy², halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR³³, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- 10 R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
- 15 cada R^A se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a};
- 20 Cy¹, Cy², y Cy³ se seleccionan cada uno independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes de forma independiente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 25 cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y ciclopropilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y ciclopropilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- 30 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- 35 o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- 40 NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3

sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6};

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6};

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6};

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6};

o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6}, donde dicha alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6};

cada R^e, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, S(O)₂R^{b6}, C(O)R^{b6}, S(O)₂NR^{c6Rd6}, y C(O)NR^{c6Rd6};

cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, y alquino C₂₋₄, en donde dicho C₁₋₄ alquilo, alqueno C₂₋₄, y alquino C₂₋₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o cualquier R^{c6} y R^{d6} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, y CN.

[0013] También se describen inhibidores de FGFR que tiene la Fórmula I:

60

65

donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6},
o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 4, 5, 6, o grupo heterocicloalquilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6Rd6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6Rd6}, NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(O)Rb6}, NR^{c6C(O)NRc6Rd6}, NR^{c6C(O)ORa6}, C(=NR^{e6})NR^{c6Rd6}, NR^{c6C(=NR^{e6})NRc6Rd6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6Rd6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6S(O)₂Rb6}, NR^{c6S(O)₂NRc6Rd6}, y S(O)₂NR^{c6Rd6};
cada R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, y R^{e5} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, S(O)₂R^{b6}, C(O)R^{b6}, S(O)₂NR^{c6Rd6}, y C(O)NR^{c6Rd6};
cada R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y C₂₋₄ alquinilo, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;
o cualquier R^{c6} y R^{d6} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 4, 5, 6, o grupo heterocicloalquilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, y CN.

[0014] En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4Rd4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4Rd4}, NR^{c4Rd4}, NR^{c4C(O)Rb4}, NR^{c4C(O)NRc4Rd4}, NR^{c4C(O)ORa4}, C(=NR^{e4})NR^{c4Rd4}, NR^{c4C(=NR^{e4})NRc4Rd4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4Rd4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂Rb4}, NR^{c4S(O)₂NRc4Rd4}, y S(O)₂NR^{c4Rd4}, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4Rd4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4Rd4}, NR^{c4Rd4}, NR^{c4C(O)Rb4}, NR^{c4C(O)NRc4Rd4}, NR^{c4C(O)ORa4}, C(=NR^{e4})NR^{c4Rd4}, NR^{c4C(=NR^{e4})NRc4Rd4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4Rd4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4S(O)₂Rb4}, NR^{c4S(O)₂NRc4Rd4}, y S(O)₂NR^{c4Rd4}.

[0015] En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros.

[0016] En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.

[0017] En algunas realizaciones, R² es halo.

[0018] En algunas realizaciones, R² es fluoro.

[0019] En algunas realizaciones, R⁵ es halo.

[0020] En algunas realizaciones, R⁵ es fluoro.

[0021] En algunas realizaciones, R⁶ es H.

[0022] En algunas realizaciones, R⁶ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, o OR^{a2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^{6a}.

[0023] En algunas realizaciones, R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, o OR^{a2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^{6a}.

[0024] En algunas realizaciones, R⁶ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, o OR^{a2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆,

alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{6a} .

5 **[0025]** En algunas realizaciones, R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros, CN, o OR^{a2} ; en el que dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a} .

10 **[0026]** En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros, CN, o OR^{a2} ; en el que dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a} .

15 **[0027]** En algunas realizaciones, R^6 es cloro, metilo, etilo, CN, etoxi, metoxietoxi, fenoxi, 2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi, fenilo, 4-fluorofenilo, bencilo, feniletilo, 2-fenilvinilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metilo-1H-pirazol-5-ilo, 1-metilo-1H-pirazol-4-ilo, 1-etilo-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietilo)-1H-pirazol-4-ilo, o 1-(piperidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-ilo.

20 **[0028]** En algunas realizaciones, R^6 es metilo, etilo, CN, etoxi, metoxietoxi, fenoxi, 2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi, fenilo, 4-fluorofenilo, bencilo, feniletilo, 2-fenilvinilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metilo-1H-pirazol-5-ilo, 1-metilo-1H-pirazol-4-ilo, 1-etilo-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietilo)-1H-pirazol-4-ilo, o 1-(piperidina-4-ilo)-1H-pirazol-4-ilo.

25 **[0029]** En algunas realizaciones, R^6 es metilo.

[0030] En algunas realizaciones, R^6 es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^{6a} .

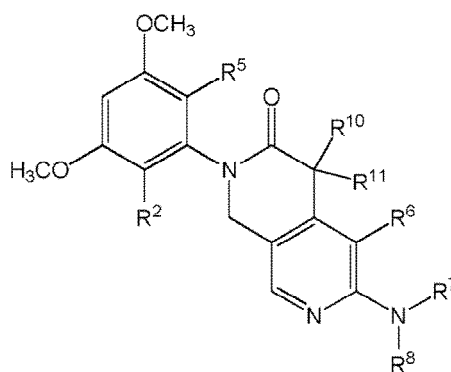
30 **[0031]** En algunas realizaciones, R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^A$, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están cada uno
35 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a} .

[0032] En algunas realizaciones, R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de H, 2-hidroxipropilo, $-C(O)OCH_3$, 3-fluorofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxyciclohexilo, metilo, 1-metilo-1H-pirazol-4-ilo, piridina-3-ilo, N-metilpiperidina-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, 40 1-feniletilo, (1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo, 2-morfolino-4-iletilo, piridina-2-ilmetilo, N-metilpiperazina-1-iletilo, y tetrahydrofuran-2-ilmetilo.

[0033] En algunas realizaciones, uno de R^7 y R^8 es H.

45 **[0034]** En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son cada uno H.

[0035] Los compuestos de la invención presentan la Fórmula IIIa:



IIIa.

65 **[0036]** En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R^2 es halo.

[0037] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R² es fluoro.

[0038] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R⁵ es halo.

5 [0039] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R⁵ es fluoro.

[0040] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIa, R⁶ es H.

10 [0041] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

20 [0042] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros.

[0043] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.

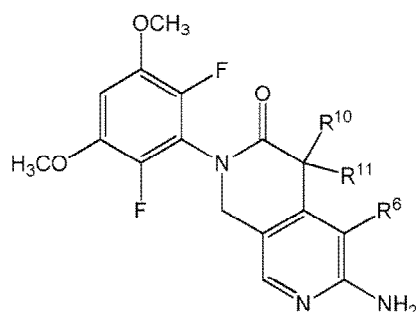
25 [0044] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIa, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, -C(O)R^a, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a}.

35 [0045] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIa, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, 2-hidroxipropilo, -C(O)OCH₃, 3-fluorofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexil, metilo, 1-metilo-1H-pirazol-4-ilo, piridina-3-ilo, N-metilpiperidina-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, 1-feniletilo, (1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo, 2-morfolino-4-iletilo, piridina-2-ilo-metilo, N-metilpiperazina-1-iletilo, y tetrahydrofuran-2-iletilo.

40 [0046] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, uno de R⁷ y R⁸ es H.

[0047] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIa, R⁷ y R⁸ son cada uno H.

45 [0048] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIb:



IIIb.

60 [0049] En algunas realizaciones, en donde el compuesto tiene la fórmula IIIb, R⁶ es H.

65 [0050] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIb, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados

independientemente de Cy^3 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

5
10 **[0051]** En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIb, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros.

[0052] En algunas realizaciones, en las que el compuesto tiene la fórmula IIIb, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.

15 **[0053]** Se aprecia además que ciertas características de la invención, que están, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

20 **[0054]** En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y gamas. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " se pretende específicamente dar a conocer individualmente metilo, etilo, alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 , y alquilo C_6 .

25 **[0055]** En varios lugares de la presente memoria descriptiva se describen varios anillos de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. A menos que se especifique lo contrario, estos anillos pueden estar unidos al resto de la molécula en cualquier miembro de anillo según lo permita la valencia. Por ejemplo, el término "un anillo de piridina" o "piridinilo" puede referirse a un anillo de piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, o piridina-4-ilo.

30 **[0056]** El término "de miembros n", donde n es un número entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros, y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

35 **[0057]** Para los compuestos de la invención en la que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado independientemente del grupo que define la variable. Por ejemplo, donde se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados independientemente entre el grupo definido para R.

40 **[0058]** Tal como se utiliza aquí, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido.

45 **[0059]** Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo no hidrógeno. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitado por la valencia.

50 **[0060]** Como se usa en este documento, el término " C_{i-j} ", donde i y j son números enteros, empleados en combinación con un grupo químico, designa un rango del número de átomos de carbono en el grupo químico definiendo i-j el intervalo. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

55 **[0061]** Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 a 6, 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilo-1-butilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es metilo, etilo, o propilo.

60 **[0062]** Como se usa en el presente documento, "alquenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquenilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo, y similares.

65 **[0063]** Como se usa en el presente documento, "alquinilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, y similares. En algunas realizaciones, el resto

alquililo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

[0064] Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno", empleado solo o en combinación con otros términos, incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo. En algunas realizaciones, halo es F o Cl. En algunas realizaciones, halo es F.

[0065] Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene hasta la valencia completa de los sustituyentes de átomos de halógeno, que puede ser o bien el mismo o diferente. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos haloalquilo ejemplares incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 , y similares.

[0066] Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo. Ejemplo grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

[0067] Como se usa en este documento, "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O- (haloalquilo). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo de ejemplo haloalcoxi es $-OCF_3$.

[0068] Como se usa en este documento, "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a NH_2 .

[0069] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH (alquilo). En algunas realizaciones, el grupo alquilamino tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplo grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino (por ejemplo, N-propilamino y isopropilamino), y similares.

[0070] Tal como se utiliza aquí, el término "dialquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂. Ejemplo grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (por ejemplo, di(n-propilo-)amino y di(isopropilo)amino), y similares. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

[0071] Tal como se utiliza aquí, el término "alquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

[0072] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye grupos alquilo y alqueno ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3, o 4 anillos condensados, puenteados, o de espiro). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos arilo o heteroarilo) fusionados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclohexeno, ciclohexano, y similares, o derivados pirido de ciclopentano o ciclohexano. Átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquiloidenos. El término "cicloalquilo" también incluye grupos de cabeza de puente cicloalquilo (por ejemplo, restos hidrocarbonados cíclicos no aromáticos que contienen al menos un carbono de cabeza de puente, tales como adamantan-1-ilo) y grupos espirocicloalquilo (por ejemplo, restos de hidrocarburos no aromáticos que contienen al menos dos anillos fusionados a un solo átomo de carbono, como por ejemplo espiro[2.5]octano y similares). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 10 miembros en el anillo, o de 3 a 7 miembros en el anillo, o de 3 a 6 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-7} . Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, indanilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

[0073] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula cicloalquilo-alquilo-. En algunas realizaciones, la porción alquilo tiene de 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la parte cicloalquilo tiene de 3 a 10 miembros en el anillo o de 3 a 7 miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción cicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-7} .

[0074] Tal como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más alqueno o

alquinileno como parte de la estructura de anillo, que tiene al menos un miembro del anillo de heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados, puenteados, o espiro). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. También se incluye en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos arilo o heteroarilo) fusionados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo de cabeza de puente (por ejemplo, un resto heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo de cabeza de puente, tales como azaadamantan-1-ilo y similares) y grupos spiroheterocicloalquilo (por ejemplo, un resto heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos fusionado en un único átomo, tal como [1,4-dioxa-8-aza-espiro [4.5] decan-N-ilo] y similares). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 3 a 10 átomos que forman el anillo, de 4 a 10 átomos formadores de anillo, o 3 a 8 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, o de 1 a 2 heteroátomos. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo del grupo heterocicloalquilo pueden ser oxidados para formar un carbonilo, un N-óxido, o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico C₂₋₇. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un anillo de morfolina, anillo de pirrolidina, anillo de piperazina, anillo de piperidina, anillo de dihidropirano, anillo tetrahidropirano, tetrahidropiridina, anillo de azetidina, o anillo de tetrahydrofurano.

[0075] Tal como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquilo-alquilo-. En algunas realizaciones, la porción alquilo tiene de 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la parte heterocicloalquilo tiene de 3 a 10 miembros de anillo, de 4 a 10 miembros en el anillo, o de 3 a 7 miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico C₂₋₇.

[0076] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto aromático de hidrocarburo monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados), tal como, pero no limitados a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a 10 átomos de carbono o 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo o naftilo.

[0077] Tal como se utiliza aquí, el término "arilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula arilo-alquilo-. En algunas realizaciones, la porción alquilo tiene de 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilalquilo es bencilo.

[0078] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tienen 2 o 3 anillos fusionados), que tiene uno o más miembros del anillo heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, pirrolilo, azolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo o similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo (s) del grupo heteroarilo pueden ser oxidados para formar un carbonilo, un N-óxido, o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno se pueden cuaternizar, siempre que la naturaleza aromática del anillo se conserva. En una realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 3 a 10 miembros. En otra realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 4 a 10 miembros. En otra realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 3 a 7 miembros. En otra realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

[0079] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula heteroarilo-alquilo-. En algunas realizaciones, la porción alquilo tiene de 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

[0080] Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están previstos a no ser que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Métodos sobre cómo preparar formas

ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tal como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, C = N dobles enlaces, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

[0081] La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccional utilizando un ácido de resolución quirral, que es un ácido orgánico ópticamente activo, formador de sal. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

Resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Composición de disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

[0082] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan de la permutación de un enlace sencillo con un doble enlace adyacentes junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y la carga total. Tautómeros prototrópicos ejemplares incluyen cetona - pares de enol, amida - pares de ácidos imídicos, lactama - pares de lactima, enamina - pares de imina, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.

[0083] Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

[0084] Se entiende que el término "compuesto", como se usa aquí incluye todos los estereoisómeros, isomers geométricos, tautómeros, y los isótopos de las estructuras representadas.

[0085] Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar, junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, en forma de hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

[0086] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto es al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. Separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son de rutina en la técnica.

[0087] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos seres y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0088] La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica mediante la conversión de un ácido existente o resto de base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formadas, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, o butanol) o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

[0089] Las siguientes abreviaturas se pueden usar en la presente memoria: AcOH (ácido acético); AC₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DEAD (azodicarboxilato de dietilo); DIAD (azidodicarboxilato de *N,N'*-diisopropilo); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (*N,N,N,N'*-tetrametilo-*O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo)hexafluorofosfato de uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hertz); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisulfónico); MgSO₄ (sulfato de magnesio); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minuto(s)); ml (mililitro(s)); mmol (milimol(s)); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); NH₄Cl (cloruro de amonio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Pd (paladio); Ph (fenilo); pM (picomolar); PMB (para-metoxibencilo), POCl₃ (cloruro de fosforilo); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); tert (terciario); tt (triplete de tripletes); *t*-Bu (*terc*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µL (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (por ciento en peso).

Síntesis

[0090] Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden ser sintetizadas de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

[0091] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden ser seleccionados por el experto en la materia.

[0092] Preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

[0093] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

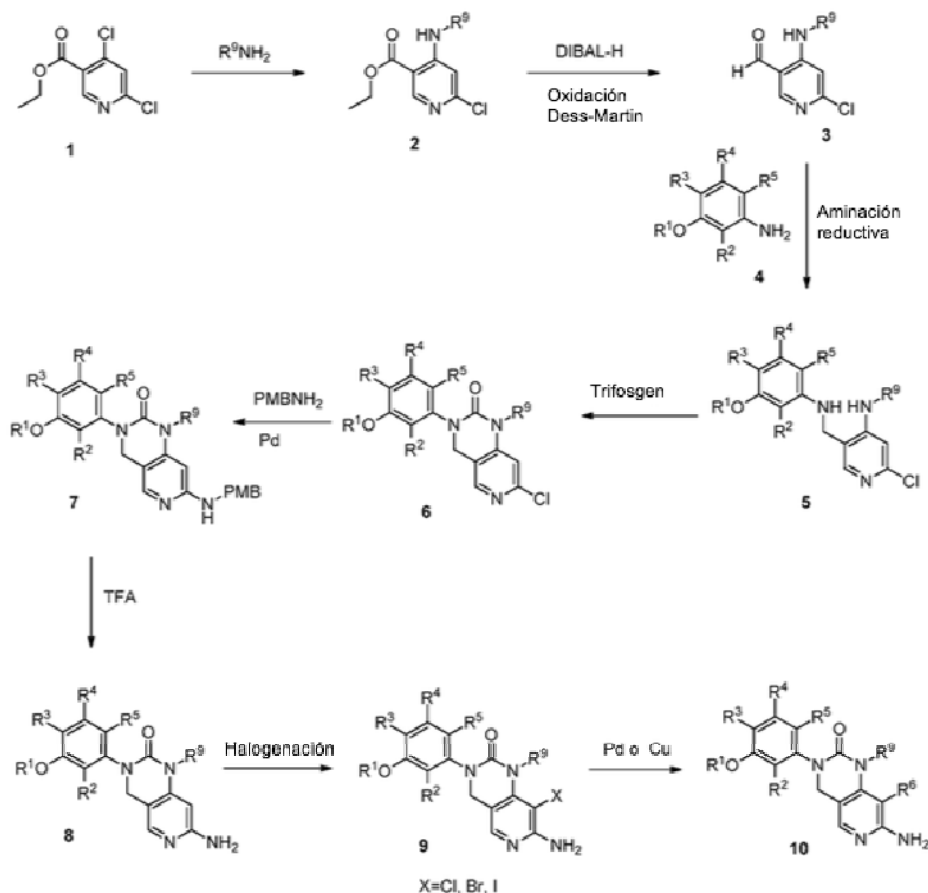
[0094] Las expresiones, "temperatura ambiente", "temperatura de habitación", y "t.a.", como se usa aquí, se entiende en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, por ejemplo una temperatura de reacción, es decir sobre la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

[0095] Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con numerosas rutas de preparación conocidas en la literatura. Métodos sintéticos ejemplares para la preparación de compuestos de la invención se proporcionan en los esquemas a continuación.

[0096] Una serie de derivados de urea bicíclicos de fórmula 10 se pueden preparar por los métodos esbozados en el **Esquema 1**. Éster de amino 2 puede prepararse mediante el tratamiento de aminas adecuadas R⁹NH₂ con el éster 1. El éster resultante 2 se somete a una secuencia de reducción-oxidación para dar aldehído 3. Reactivos reductores ejemplares incluyen DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio), LAH (hidruro de litio y aluminio), Super-H (trietilborohidruro de litio), etc; y oxidantes ejemplares incluyen Dess-Martin, MnO₂, oxidación de Swern, etc. El compuesto de anilina 5 se sintetiza por acoplamiento de aldehído 3 y anilina 4 a través de aminación reductora. Entonces la ciclación del compuesto diamino 5 puede llevarse a cabo con trifosgeno o el equivalente tal como carbonildiimidazol (CDI), fosgeno, difosgeno, etc. proporcionando los derivados de urea bicíclicos de fórmula 6. El desplazamiento del cloruro con 4-metoxibencilamina (PMB-NH₂) con la ayuda de un catalizador de paladio y después desprotección del PMB (grupo 4-metoxibencilo) con ácido trifluoroacético (TFA) puede proporcionar el compuesto de aminopiridina 8. La halogenación del anillo de piridina con un reactivo de halogenación apropiado tal

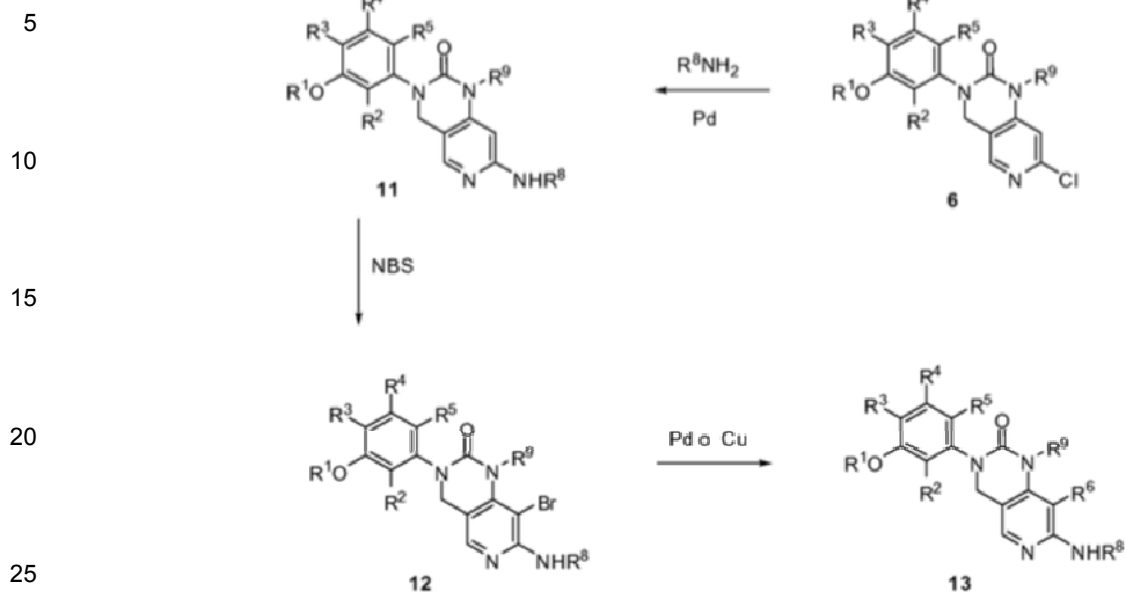
como, por ejemplo, NBS (N- bromosuccinimida), NCS (N-clorosuccinimida) NIS (N-yodosuccinimida), etc., se puede introducir un halógeno para obtener preparación adicional. Una variedad de grupos se puede unir a través de acoplamiento catalizado por paladio incluyendo, pero no limitado a, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Neigishi, acoplamiento de Sonogashira, etc. y cobre acoplamiento de Ullmann catalizado para proporcionar el compuesto **10**.

Esquema 1



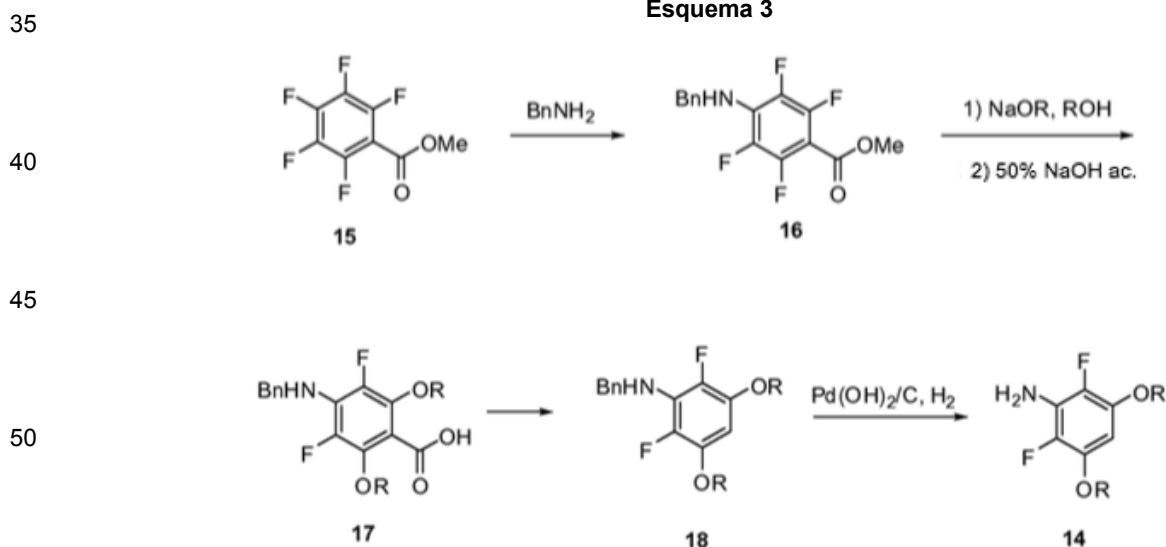
[0097] Una serie de derivados de anilina de fórmula 13 se pueden preparar por los métodos esbozados en el **Esquema 2**. El desplazamiento del cloruro **6** con $R^8\text{-NH}_2$ en presencia de catalizador de paladio puede proporcionar el compuesto de aminopiridina **11**. Halogenación del anillo de piridina con un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS, NCS, NIS, etc. puede proporcionar el compuesto **12** para su posterior elaboración. Acoplamiento catalizado por paladio del compuesto **12** mediante, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Neigishi, acoplamiento de Sonogashira, etc. o cobre acoplamiento de Ullmann catalizado puede proporcionar el compuesto **13**.

Esquema 2



[0098] Una serie de derivados de anilina **14** puede prepararse de acuerdo con los procedimientos esbozados en el **Esquema 3**. El desplazamiento de flúor en el compuesto **15** con bencilamina (BnNH₂) proporciona la anilina **16** que se puede convertir a bis-éter por reacción con un alcóxido de sodio adecuado (NaOR donde R es alquilo), seguido de saponificación para proporcionar el ácido **17**. El compuesto **18** puede obtenerse por descarboxilación de ácido benzoico **17**, seguido por hidrogenación para eliminar el grupo protector para dar la anilina **14**.

Esquema 3



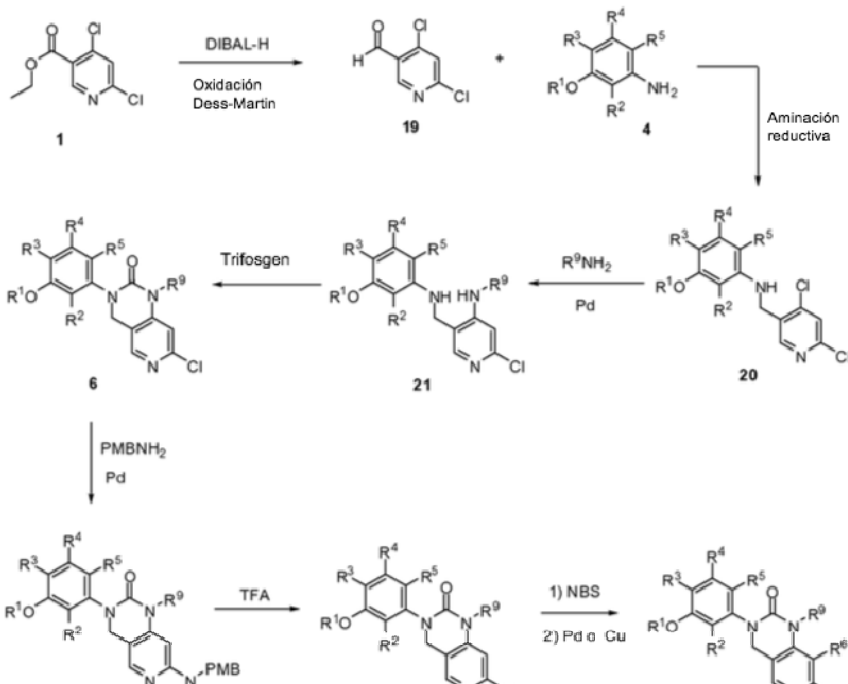
[0099] Una síntesis alternativa del compuesto **8** se esboza en el **Esquema 4**. Ester **1** se reduce y se oxida al aldehído correspondiente **19**. La aminación reductora en este aldehído con anilina **4** proporciona la anilina **20**, que puede someterse a aminación catalizada por paladio para proporcionar la anilina intermedia **5**. La síntesis del compuesto **8** a partir de anilina **5** sigue el mismo procedimiento descrito en el Esquema 1.

60

65

Esquema 4

5



10

15

20

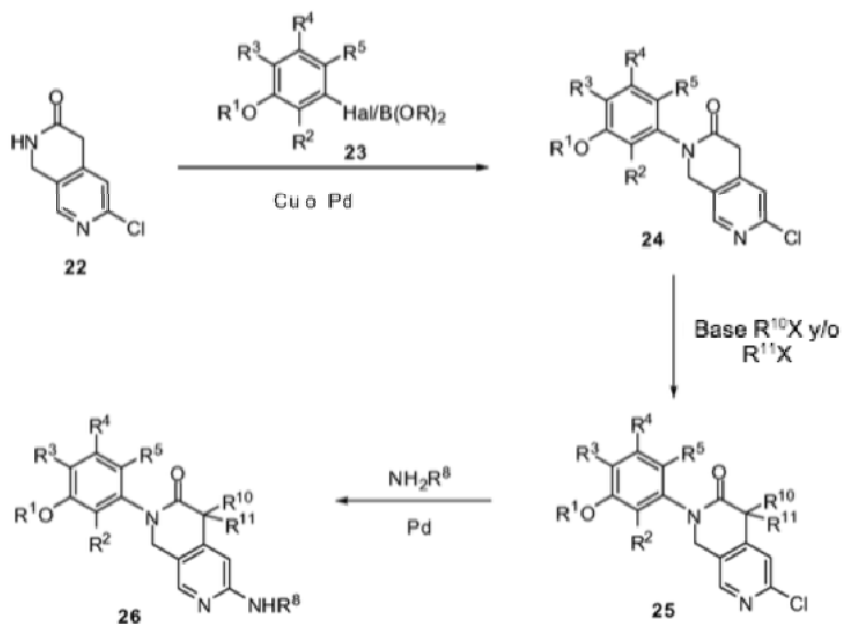
25

30

35

[0100] Los compuestos de fórmula **26** se puede preparar por los métodos esbozados en el **Esquema 5**. Lactama **24** se puede preparar a partir de compuestos **22** y **23** usando reacciones de tipo Hartwig Buchwald catalizadas por paladio o reacciones de tipo Ullmann mediadas por cobre y de N-arilación de tipo Chan-Lam. Lactama α -sustituida **25** se puede obtener por tratamiento del compuesto **24** con una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en DMF o acetonitrilo, y seguidas por la adición de haluros de $R^{10}X$ y/o $R^{11}X$ (X es halo tal como Cl o Br). Cloruro **25** se puede convertir en la aminopiridina **26** correspondiente en condiciones de aminación Buchwald-Hartwig usando reactivos tales como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2/Xantphos/Cs_2CO_3$ o $Pd_2(dba)_3/BINAP/NaOtBu$, etc.

40



45

50

55

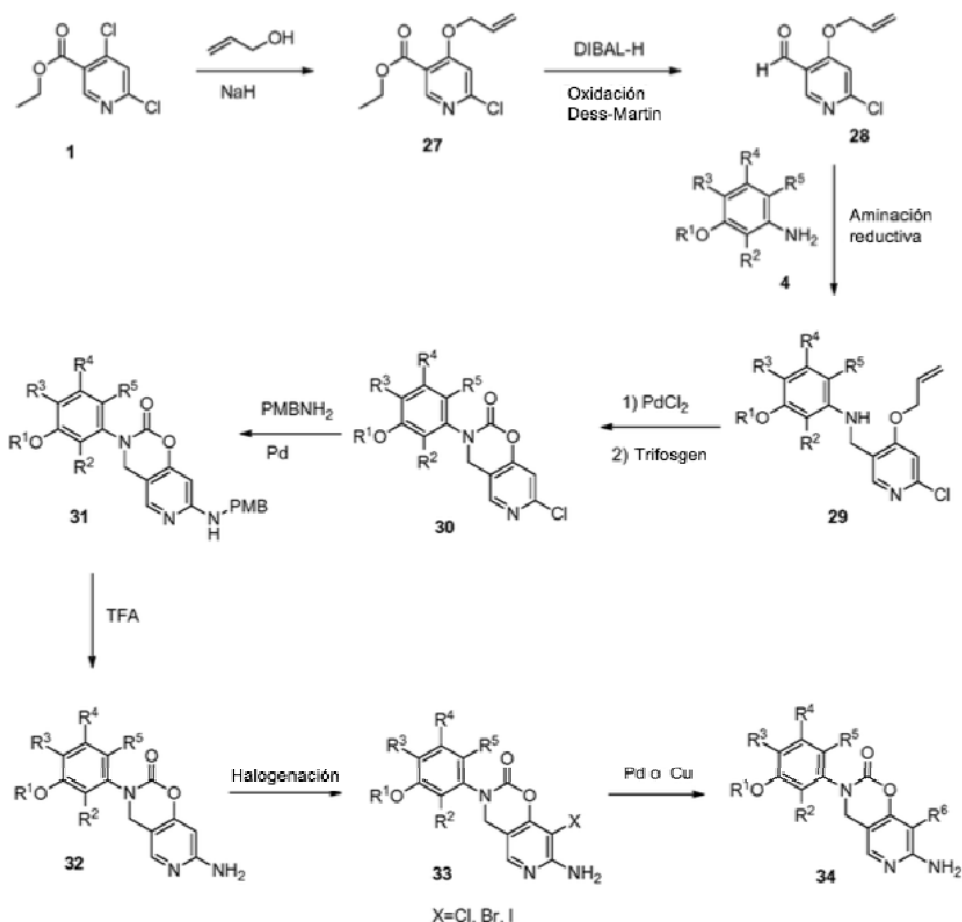
60

65

[0101] Los compuestos de fórmula **34** se pueden preparar por los métodos esbozados en el **Esquema 6**. Éster **27** se puede preparar por el desplazamiento selectivo de cloruro con alilóxido sódico. El éster **27** resultante se somete a una secuencia de oxidación-reducción para dar aldehído **28**. Reactivos reductores ejemplares incluyen DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio), LAH (hidruro de litio y aluminio), Super-H (trietilborohidruro de litio), etc; y oxidantes

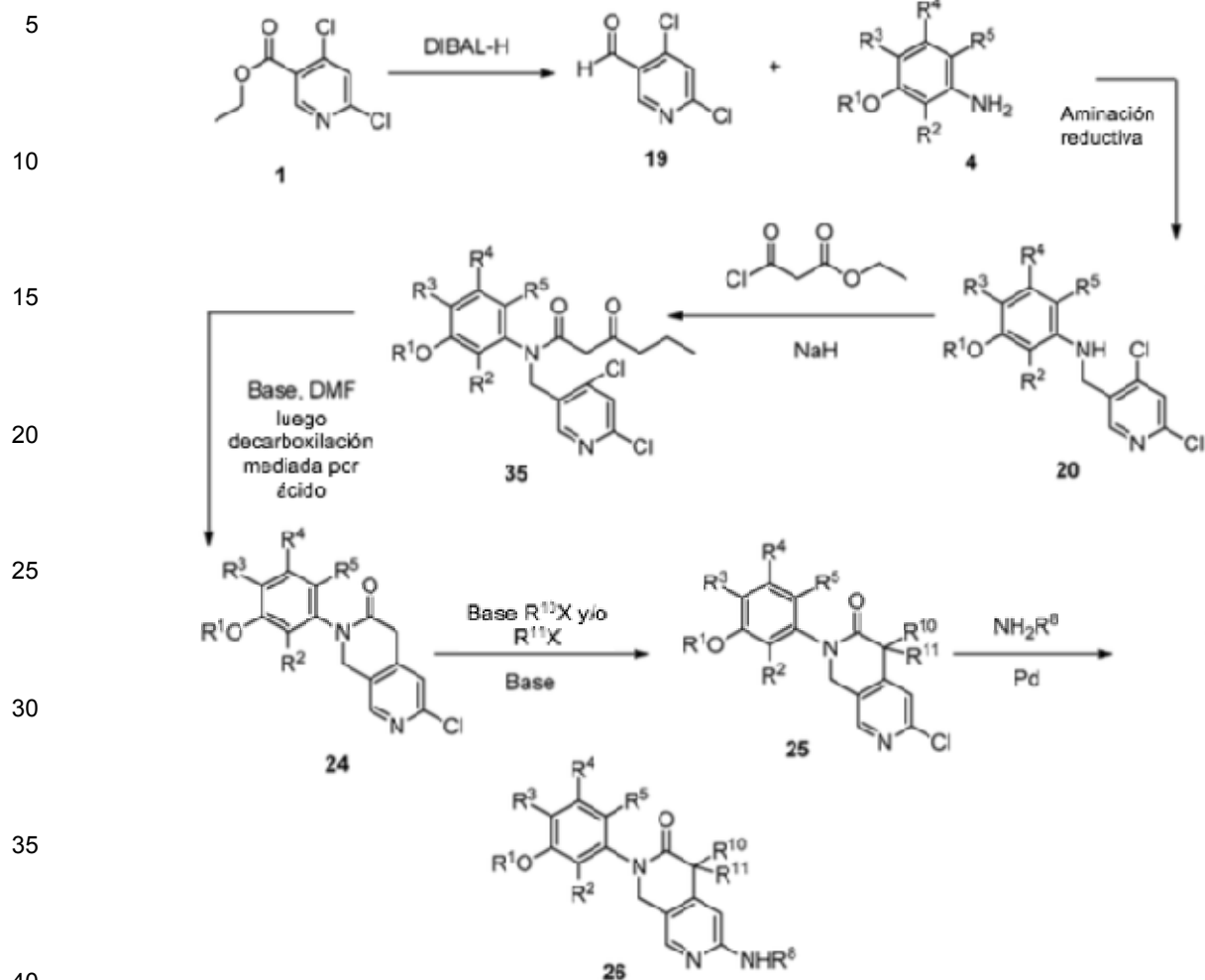
ejemplares incluyen Dess-Martin, MnO_2 , oxidación de Swern, etc. El compuesto de anilina **29** se sintetiza por acoplamiento de aldehído **28** y anilina **4** a través de aminación reductora. Después de la eliminación del grupo alilo por dicloruro de paladio, a continuación, la ciclación del intermedio de hidroxilo de amino puede llevarse a cabo con trifosgeno o el equivalente tal como carbonildiimidazol (CDI), fosgeno, difosgeno, etc. proporcionando los derivados de carbamato bicíclicos de fórmula **30**. La síntesis del compuesto **34** a partir del carbamato **30** sigue el mismo procedimiento como se describe en el **Esquema 1**.

Esquema 6



[0102] Una síntesis alternativa del compuesto **26** se esboza en el **Esquema 7**. Ester **1** se reduce al correspondiente aldehído **19**. A continuación, la aminación reductora de aldehído **19** con anilina **4** proporciona el compuesto **20**, que puede ser tratada con acetato de 3-cloro-3-oxopropanoato en presencia de NaH en THF para proporcionar la anilina intermedia **35**. Lactama **24** se puede preparar por tratamiento de compuesto **35** con una base fuerte tal como, pero no limitado a, NaH o Cs_2CO_3 en DMF, a continuación, seguido por un ácido, por ejemplo, descarboxilación mediada por HCl . Lactama α -sustituida **25** se puede obtener por tratamiento del compuesto **24** con una base adecuada tal como, NaH o Cs_2CO_3 en DMF y seguido por la adición de haluros de $R^{10}X$ y/o $R^{11}X$ (X es halo tal como Cl o Br). Cloruro **25** se puede convertir en la aminopiridina correspondiente **26** en condiciones de aminación Buchwald-Hartwig usando reactivos tales como, pero no limitado a, $Pd(OAc)_2/Xantphos/Cs_2CO_3$ o $Pd(OAc)_2/BrettPhos/NaOtBu$.

Esquema 7



Métodos de uso

45 **[0103]** Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de una o más enzimas de FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la actividad de una enzima FGFR en una célula o en un individuo o paciente en necesidad de inhibición de la enzima mediante la administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención a la célula, individuo, o paciente.

50 **[0104]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores de una o más de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben cada uno de FGFR1, FGFR2, y FGFR3. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para una o más enzimas de FGFR. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para una o más enzimas de FGFR más de VEGFR2. En algunas realizaciones, la selectividad es 2 veces o más, 3 veces o más, 5 veces o más, 10 veces o más, 50 veces o más, o 100 veces o más.

55 **[0105]** Como inhibidores de FGFR, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con la expresión o actividad de las enzimas de FGFR o ligandos de FGFR anormal.

60 **[0106]** Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer. Cánceres ejemplares incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer del intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer del ano, cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, los labios y la boca), cáncer de riñón, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas de pulmón de células carcinomas, parvicelular y carcinoma no parvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar,

cáncer pancreático (por ejemplo exocrina carcinoma de páncreas), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células Merkel), y el cáncer de cerebro (por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma,ependimoma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales).

5
[0107] Otros tipos de cáncer de ejemplo incluyen tumores malignos hematopoyéticos, tales como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítica crónica, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, linfoma cutáneo de células T, leucemia mielógena aguda, enfermedad de Hodgkin o no linfoma de Hodgkin, síndrome mieloproliferativo crónico (por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), Macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con el SIDA y linfoma de Burkitt.

10
[0108] Otros tipos de cáncer que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen tumores del ojo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, y osteosarcoma.

15
[0109] Además de los tumores oncogénicos, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del esqueleto y los condrocitos, incluyendo, pero no limitado a, achondroplasia, hipochondroplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD) (formas clínicas TD I y TD II), síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de giro de cutis Beare-Stevenson, síndrome de Pfeiffer, y síndromes de craneosinostosis.

20
[0110] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de hipofosfatemia incluyendo, por ejemplo, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico recesivo autosómico, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, y osteromalacia inducida por tumores.

25
[0111] Los compuestos de la invención pueden ser útiles además en el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como donde un síntoma de enfermedad o trastorno se caracteriza por la fibrosis. Enfermedades fibróticas ejemplares incluyen cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémico, artritis reumatoide, y cicatrización de heridas.

30
[0112] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la psoriasis, queloides, enfermedades de la piel ampollosas, aterosclerosis, restenosis, trastornos proliferativos de células mesangiales, glomerulopatía, nefropatía diabética, enfermedades de riñón, y la hiperplasia benigna de la próstata.

35
[0113] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de diversas enfermedades oculares incluyendo, por ejemplo, la degeneración relacionada con la edad macular, degeneración macular seca, oclusión isquémica de la vena retiniana, edema macular diabético, retinopatía diabética, y retinopatía de la prematuridad.

40
[0114] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la inhibición de la metástasis de tumor.

45
[0115] Tal como se utiliza aquí, el término "célula" pretende referirse a una célula que es in vitro, ex vivo o in vivo. En algunas realizaciones, una célula ex vivo puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula in vitro puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula in vivo es una célula viva en un organismo tal como un mamífero.

50
[0116] Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la interposición de restos indicadas en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima FGFR con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene FGFR, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima FGFR.

55
[0117] Tal como se utiliza aquí, el término "individuo" o "paciente" se usa de forma intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente seres humanos.

60
[0118] Tal como se utiliza aquí, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

65
[0119] Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a 1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, la prevención de una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, la detención de un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología), o 3) mejorando la enfermedad; por ejemplo,

mejorando una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revirtiendo la patología y/o sintomatología).

5 *Terapia de combinación*

[0120] Uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales, tal como, por ejemplo, agentes anti-virales, quimioterapéuticos u otros agentes anti-cáncer, potenciadores inmunes, inmunosupresores, radiación, anti-tumor y vacunas anti-virales, la terapia con citocinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.), y/o inhibidores de quinasa de tirosina se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades asociadas con FGFR, trastornos o condiciones. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0121] Los agentes adecuados antivirales contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender nucleósidos y nucleótidos inhibidores de transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

[0122] Un ejemplo adecuado NRTI incluye zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); dipivoxilo de adefovir [bis (POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y nombrado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluorocitideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6, dioxolano diamino-purina); y lodenosina (FddA). NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metilo)-5-(1-metiletilo)-6-(fenilmetilo)-(2,4(1H, 3H) pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378, AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project N° 11607.

[0123] Los agentes adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias contra el cáncer dirigidas, inmunoterapias o terapia de radiación. Los compuestos de esta invención pueden ser eficaces en combinación con agentes anti-hormonales para el tratamiento de cáncer de mama y otros tumores. Ejemplos adecuados son los agentes antiestrógenos incluyendo pero no limitados al tamoxifeno y toremifeno, inhibidores de la aromataasa, que incluyen pero no se limitan a letrozol, anastrozol, y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo acetato de megastrol), y antagonistas del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant). Agentes anti-hormonales adecuados usados para el tratamiento de próstata y otros cánceres también se pueden combinar con los compuestos de la presente invención. Estos incluyen anti-andrógenos incluyendo pero no limitado a la flutamida, bicalutamida, y nilutamida, hormona liberadora de hormona de análogos de luteinizante (LHRH), incluyendo leuprolida, goserelina, triptorelina, y histrelina, antagonistas de LHRH (por ejemplo, degarelix), bloqueadores de los receptores de andrógeno (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógenos (por ejemplo abiraterona).

[0124] Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con o en secuencia con otros agentes contra quinasas del receptor de membrana, especialmente para pacientes que han desarrollado resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida. Estos agentes terapéuticos incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGF1R, o Flt-3 y en contra de quinasas de proteínas de fusión asociadas con el cáncer tales como Bcr-Abl y EML4-Alq. Inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, pero no se limitan a dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, pero no se limitan a cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met se pueden usar en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen onartumzumab, tivantinib, e INC-280. Agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib, y ponatinib y aquellos contra Alq (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

[0125] Inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de la quinasa de VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de quinasas de VEGFR y otros inhibidores de la anti-angiogénesis incluyen, pero no se limitan a sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, y vandetanib

[0126] La activación de vías de señalización intracelular es frecuente en el cáncer, y agentes que se dirigen a componentes de estas vías se han combinado con agentes receptores de la orientación para mejorar la eficacia y reducir la resistencia. Los ejemplos de agentes que pueden combinarse con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la ruta PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía de JAK-STAT, y los inhibidores de las chaperonas de proteínas y la progresión del ciclo celular.

[0127] Agentes contra la quinasa de PI3 incluyen pero no se limitan a topilralisib, idelalisib, buparlisib. Los inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus, y everolimus pueden combinarse con

inhibidores de FGFR. Otros ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan al vemurafenib y dabrafenib (inhibidores de Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores de MEK). Los inhibidores de una o más JAK (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), quinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), HDAC (por ejemplo, panobinostat), PARP (por ejemplo, olaparib), y proteasomas (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib) también se puede combinar con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3.

[0128] Otros agentes adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen combinaciones de quimioterapia tales como dobles a base de platino usados en el cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (cisplatino o carboplatino y gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; cisplatino o carboplatino más pemetrexed) o gemcitabina más partículas unidas a paclitaxel (Abraxane®).

[0129] Agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen, por ejemplo, los agentes (incluyendo, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo alquilante, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenglicol-melamina, trietileno fosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, y temozolomida.

[0130] Otros agentes adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; la "el régimen de Dartmouth", que consiste de DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC; o temozolomida. Los compuestos según la invención también se pueden combinar con medicamentos de inmunoterapia, incluyendo citoquinas tales como interferón alfa, interleucina 2, y el factor de necrosis tumoral (TNF) in.

[0131] Agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de desaminasa de adenosina), tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y gemcitabina.

[0132] Agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido, y tenipósido.

[0133] Otros agentes citotóxicos incluyen navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, y droloxafina.

[0134] También son adecuados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cis-platino y carboplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

[0135] Otro(s) agente(s) anti-cáncer incluyen anticuerpos terapéuticos, tales como trastuzumab (Herceptina), anticuerpos a moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 41BB y PD-1, o anticuerpos a las citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.).

[0136] Otros agentes anti-cáncer también incluyen los que bloquean la migración de células inmunes, tales como antagonistas a receptores de quimioquinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

[0137] Otros agentes anti-cáncer también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmune tales como adyuvantes o transferencia adoptiva de células T.

[0138] Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, las vacunas de ADN y los virus recombinantes.

[0139] Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

[0140] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar

en forma de composiciones farmacéuticas que se refieren a una combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para suministro ocular pueden incluir la administración tópica (gotas para los ojos), subconjuntival, inyección periocular o intravítrea o introducción por catéter de balón o insertos oftálmicos colocado quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, o intramuscular o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

[0141] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriormente en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal como en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

[0142] En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de malla inferior a 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente 40 de malla.

[0143] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes tales como metilo y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la intervención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

[0144] Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0145] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

[0146] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme por toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta pre-formulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

[0147] Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para

proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales puede ser utilizada para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0148] Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0149] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos o orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una tienda de máscara fascial, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Solución, suspensión, o composiciones en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

[0150] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

[0151] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para uso como tales, o liofilizadas, la preparación liofilizada siendo combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0152] La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo in vitro o de animales.

[0153] Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tales como agentes anti-virales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunes, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y similares.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

[0154] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un colorante fluorescente, marcador de espín, compuestos de metales pesados o radiomarcados de la invención que serían útiles no sólo en formación de imágenes sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localización y cuantificación de la enzima FGFR en muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar ligandos de enzima FGFR mediante la unión de inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos enzimáticos FGFR que contienen

dichos compuestos marcados.

[0155] La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos marcados radioactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para etiquetado de enzima FGFR in vitro y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , o ^{35}S generalmente serán más útiles. Para aplicaciones de radio-formación de imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente serán más útiles.

[0156] Se entiende que un "compuesto marcado" "radio-marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

[0157] Un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la enzima FGFR. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado por la unión a la enzima FGFR se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

[0158] La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas a FGFR o trastornos, la obesidad, la diabetes y otras enfermedades mencionadas en la presente memoria, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con portadores aceptables farmacéuticamente de uno o más recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes, pueden también incluirse en el kit.

[0159] La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos eran inhibidores de una o más de FGFR como se describe a continuación.

EJEMPLOS

[0160] Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. Se realizaron purificaciones preparativas de LC-MS de algunos de los compuestos preparados en sistemas de fraccionamiento dirigidos por masa de Waters. La configuración del equipo básico, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874 - 893 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masas de cromatografía líquida analítica (LCMS) para la verificación de pureza en las siguientes condiciones: instrumento; serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 2,1 x 5,0 mm, tampones: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: 0,025% de TFA en acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con una tasa de flujo de 1,5 ml/minuto.

[0161] Algunos de los compuestos preparados también fueron separados en una escala preparativa por cromatografía líquida de fase inversa de alto rendimiento (RP-HPLC) con detector de MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida preparativa de fase inversa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con la fase móvil A: TFA al 0,1% (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: TFA al 0,1% en acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30

mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización del Método Específico del Compuesto como se describe en la literatura [véase " Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874 - 893 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm era de 60 mL/minuto.

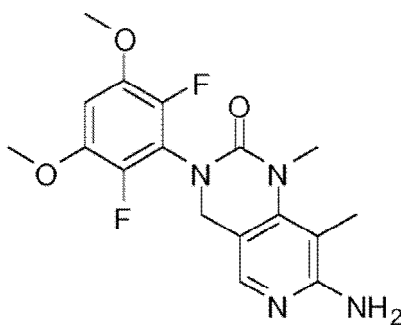
[0162] pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 Tm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con la fase móvil A: 0,15% de NH₄OH en agua y fase móvil B: 0,15% de NH₄OH en acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización del Método Específico del Compuesto como se describe en la literatura [Véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874 - 893 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo utilizada con una columna de 30 x 100 mm era de 60 mL/minuto.

[0163] Los compuestos de los Ejemplos 1 a 22, y 45 a 54, no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

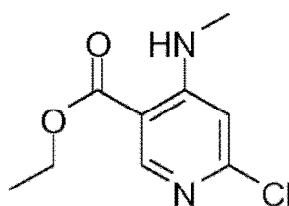
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0164]



Paso 1: etilo 6-cloro-4-(metilamino)nicotinato

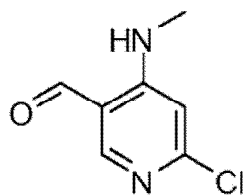
[0165]



[0166] A una solución de 2, 4-dicloro-5-carboxipiridina (10,0 g, 45,4 mmol, adquirida en Ark, catálogo N° AK-25933) en acetonitrilo (40 ml) se añadió metilamina (8,52 ml, 8,0 M en EtOH, 68,2 mmol) gota a gota a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h antes de concentrarse al vacío. El residuo bruto se llevó al siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₉H₁₂ClN₂O₂ [M+H]⁺ m/z: 215,1; encontrado 215.1.

Paso 2: 6-cloro-4-(metilamino)nicotinaldehído

[0167]

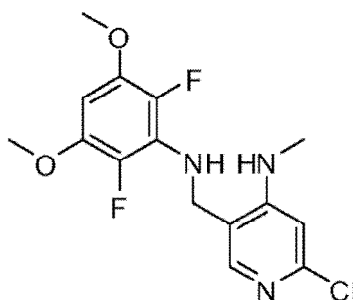


[0168] A una solución de 6-cloro-4-(metilamino)nicotinato (11,0 g, 50,2 mmol) en cloruro de metileno (400 mL) se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en THF (150 ml, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h antes de enfriarse con una solución de sal de Rochelle. Después de agitarse durante 12h, la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 150 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el alcohol en bruto. LC-MS calculado para C₇H₁₀ClN₂O [M+H]⁺ m/z: 173,0; encontrado 173,0.

A la solución de alcohol bruto en cloruro de metileno (300 mL) se añadieron bicarbonato de sodio (42 g, 500 mmol) y periodinano de Dess-Martin (42 g, 100 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de inactivarse con Na₂S₂O₃ (sat. ac, 100 mL) y NaHCO₃ (sat. ac, 100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el aldehído (6,2 g, 80% de rendimiento en dos etapas). LC-MS calculado para C₇H₈ClN₂O [M+H]⁺ m/z: 171,0; encontrado 171,0.

Paso 3: 2-cloro-5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)amino)metilo)-N-metilpiridina-4-amina

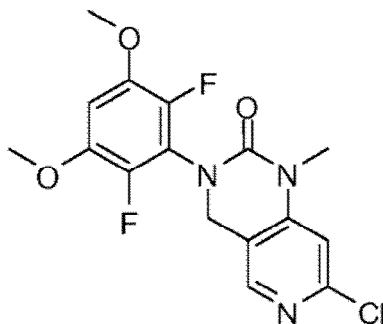
[0169]



[0170] A una mezcla de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (CAS N° 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, lote: 132-110-05: 1,07 g, 5,68 mmol) en ácido trifluoroacético (7,9 mL, 0,1 mol) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,6 g, 17,0 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 6-cloro-4-(metilamino)nicotinaldehído (0,97 g, 5,7 mmol) en cloruro de metileno (8,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que se concentrara a vacío para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. El residuo se neutralizó con una solución de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido para proporcionar la anilina (1,36 g, 68%). LC-MS calculado para C₁₅H₁₇ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z: 344,1; encontrado 344,1.

Paso 4: 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

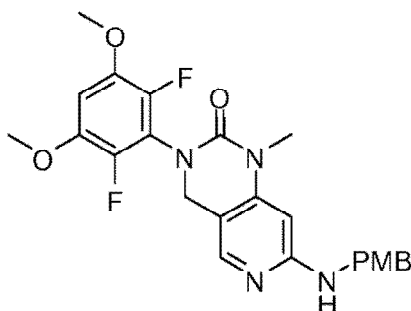
[0171]



[0172] A una mezcla de dianilina (206 mg, 0,60 mmol) en THF (6,0 mL) se añadieron trietilamina (0,41 ml, 2,9 mmol) y trifosgeno (70,0 mg, 0,23 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C antes de enfriarse rápidamente con carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar la urea (190 mg, 90%). LC-MS calculado para C₁₆H₁₅ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 370,1; encontrado 370,1.

Paso 5: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-7-[(4-metoxibencilo)amino]-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

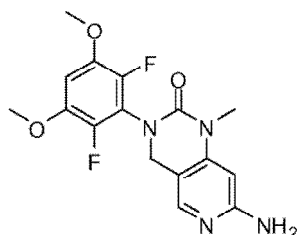
[0173]



[0174] A una mezcla de 4-metoxibencilamina (2,65 mL, 20,3 mmol), 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (1,5 g, 4,0 mmol), acetato de paladio (90 mg, 0,4 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis (difenilfosfino)-1. Se calentó 1'-binaftilo (200 mg, 0,4 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,1 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL, 400 mmol) a 100°C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido para proporcionar la anilina. LC-MS calculado para C₂₄H₂₅F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 471,2; encontrado 471,2.

Paso 6: 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0175]

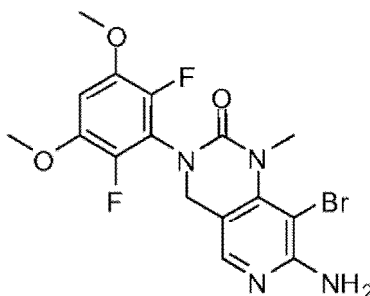


[0176] Una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-7-[(4-metoxibencilo)amino]-1-metilo-3,4-dihidropiridinio[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (1,1 g, 2,3 mmol) en TFA (10,0 mL) se calentó a 85°C durante 3 h antes de que se concentrara *in vacuo* y neutralizado con solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X

20 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar la anilina (0,55 g, 67%). LC-MS calculado para C₁₆H₁₇F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 351,1; encontrado 351,1.

5 Paso 7: 7-amino-8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0177]



10

15

20

25

[0178] A una solución de 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (37 mg, 0,106 mmol) en acetonitrilo (2,0 mL) se añadió NBS (23 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el bromuro. LC-MS calculado para C₁₆H₁₆BrF₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 429,1; encontrado 429,1.

Paso 8: 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

30

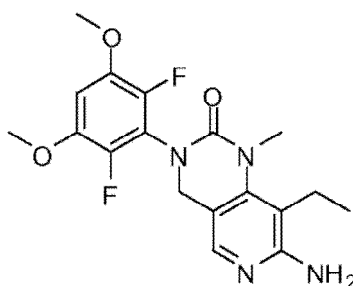
[0179] A una solución de 7-amino-8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (34,0 mg, 0,080 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 mL) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (8,0 mg, 0,01 mmol) y ZnMe₂ (solución de 2,0 M en tolueno, 0,11 mL, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 110°C antes de diluirse con MeOH (4 mL) y se purificó mediante RP-HPLC (pH₂) para proporcionar el producto como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₁₇H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 365,1; encontrado 365,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,73 (s, 3H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,80 ppm (s, 3H).

35

Ejemplo 2

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-8-etilo-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

40 [0180]



45

50

55

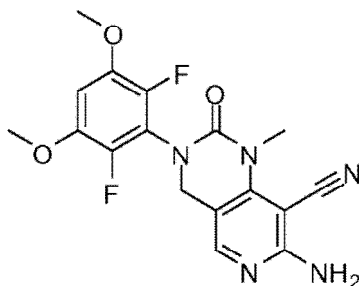
[0181] Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el **Ejemplo 1** mediante el uso de dietilzinc (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 220809) en lugar de dimetilzinc. LC-MS calculado para C₁₈H₂₁F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 379,1; encontrado 379,1.

Ejemplo 3

60 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0182]

65

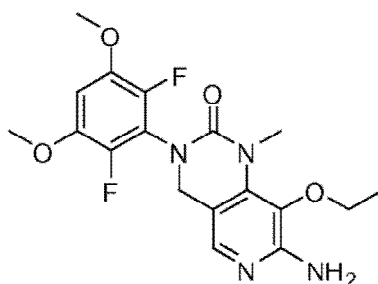


5
10
15 **[0183]** A una solución de 7-amino-8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]piridinina-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0233 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (4,0 mg, 0,005 mmol) y cianuro de zinc (8,2 mg, 0,070 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 180°C antes de diluirse con MeOH (4 mL) y se purificó mediante RP-HPLC (pH₂) para proporcionar el producto. LC-MS calculado para C₁₇H₁₆F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,1; encontrado 376,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,53 ppm (s, 3H).

Ejemplo 4

25 **7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-8-etoxi-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona**

[0184]

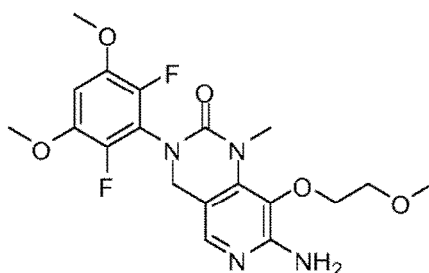


30
35
40 **[0185]** A una solución de 7-amino-8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0233 mmol) en etanol (1,0 mL) se añadieron cobre (10,0 mg, 0,157 mmol) e hidróxido de potasio (10,0 mg, 0,178 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150°C durante 3 h y luego se diluyó con MeOH (4 mL) y se purificó mediante RP-HPLC (pH₂). LC-MS calculado para C₁₈H₂₁F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 395,1; encontrado 395,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,57 (s, 1H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,34 ppm (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 5

50 **7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-8-(2-metoxietoxi)-1-metilo-3,4-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**

[0186]



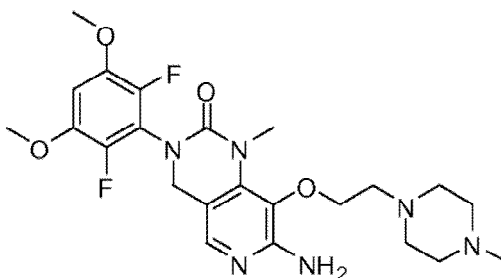
55
60
65

[0187] Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el **Ejemplo 4** mediante el uso de 2-metoxietanol en lugar de etanol. LC-MS calculado para $C_{19}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 424,2; encontrado 424,1.

Ejemplo 6

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-[2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi]-3,4-dihidropiridino[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0188]

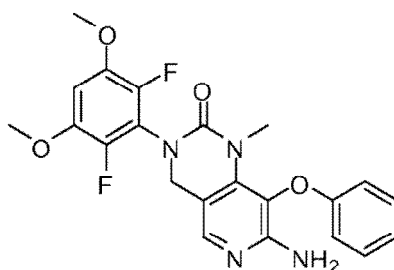


[0189] Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el Ejemplo 4 usando 2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etanol (adquirido de Oakwood, N° de Catálogo 021290) en lugar de etanol. LC-MS calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 493,2; encontrado 493,2.

Ejemplo 7

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-fenoxi-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0190]

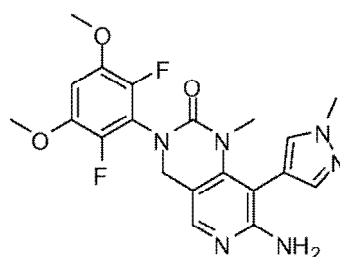


[0191] Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el Ejemplo 4 usando fenol en lugar de etanol. LC-MS calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 443,1; encontrado 443,1.

Ejemplo 8

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0192]

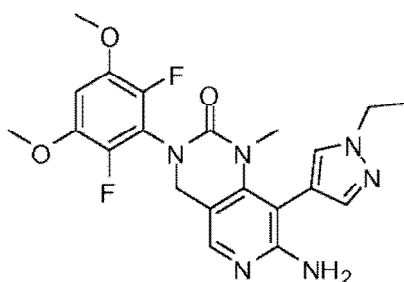


[0193] A una solución de 7-amino-8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]piridinina-2(1H)-ona (Ejemplo 1, Etapa 7 : 9,0 mg, 0,021 mmol) y 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol (6,5 mg, 0,031 mmol, adquirido de Sigma-Aldrich, n.º de catálogo 595314) en 1, 4-dioxano (0,6 mL) /agua (0,15 ml) se añadieron carbonato de potasio (8,6 mg, 0,062 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,6 mg, 0,0031 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 110°C antes de diluirse con MeOH (4 mL) y se purificó por RP-HPLC (pH 2) para dar el producto como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₀H₂₁F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 431,2; encontrado 431,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 2,67 ppm (s, 3H).

10 Ejemplo 9

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-(1-etilo-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

15 **[0194]**

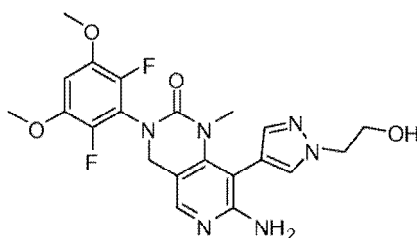


30 **[0195]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el **Ejemplo 8** utilizando 1-etilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol (comprado en Combi-Blocks, número de catálogo BB-8817) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculado para C₂₁H₂₃F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 443,2; encontrado 443,1.

35 Ejemplo 10

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-8-[1-(2-hidroxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

40 **[0196]**



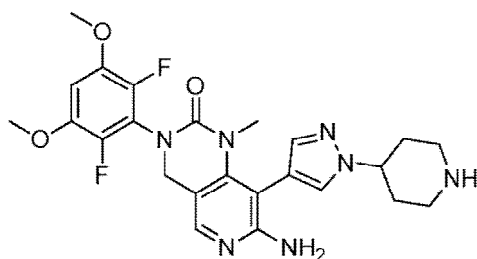
55 **[0197]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el Ejemplo 8 usando 2-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo]etanol en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-di-oxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol (comprado a Syntech Solution, número de catálogo BH-3012) . LC-MS calculado para C₂₁H₂₃F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 461,2; encontrado 461,2.

Ejemplo 11

60 **7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-(1-piperidina-4-ilo-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona**

[0198]

65

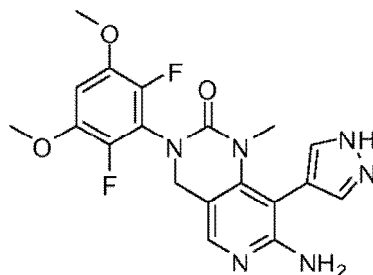


15 **[0199]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el Ejemplo 8 usando ácido {1-[1-(terc-butoxicarbonilo)piperidina-4-ilo]-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo}borónico (comprado en Combi-Blocks, N° de catálogo BB-6007) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. Después de completarse la reacción, se diluyó con TFA (4 mL) y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el producto. LC-MS calculado para C₂₄H₂₈F₂N₇O₃ [M+H]⁺ m/z: 500,2; encontrado 500,1.

20 **Ejemplo 12**

25 **7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona**

30 **[0200]**

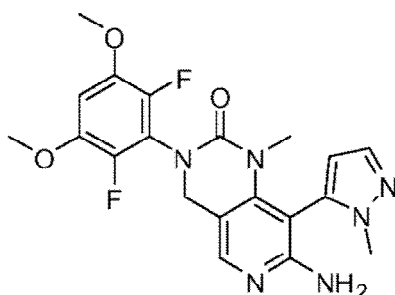


40 **[0201]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el **Ejemplo 8** usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 525057) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculado para C₁₉H₁₉F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 417,1; encontrado 417,1.

45 **Ejemplo 13**

50 **7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona**

55 **[0202]**



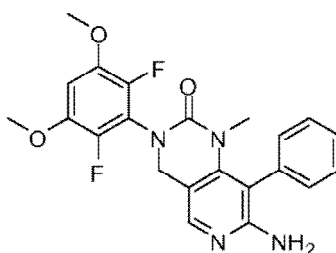
65 **[0203]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el Ejemplo 8 utilizando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (comprado en ChemBridge Corp., n° de catálogo 4003213) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculado para

$C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; encontrado 431,1.

Ejemplo 14

5 **7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-fenil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona**

[0204]

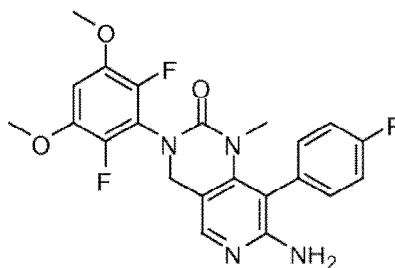


10
15
20 **[0205]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el Ejemplo 8 usando ácido fenilborónico (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 20009) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; encontrado 427,1.

25 Ejemplo 15

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-8-(4-fluorofenilo)-1-metilo-3,4-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

30 [0206]

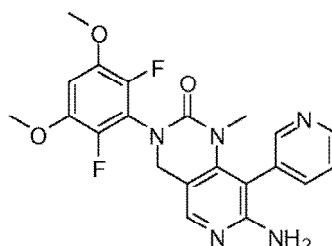


35
40
45 **[0207]** Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el **Ejemplo 8** usando ácido 4-fluorofenilborónico (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 417556) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculado para $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 445,1; encontrado 445,1.

50 Ejemplo 16

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-piridina-3-ilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

55 [0208]



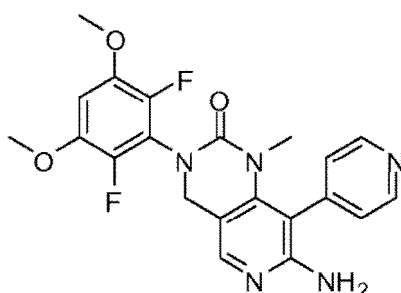
[0209] Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el **Ejemplo 8** usando ácido 3-piridilborónico (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 512125) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculada para $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 428,1; encontrado 428,1.

5

Ejemplo 17

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-piridina-4-ilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

10

[0210]

15

20

25

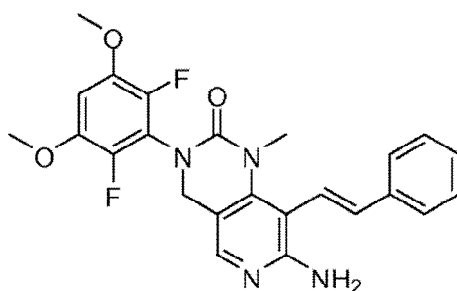
[0211] Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en el **Ejemplo 8** usando ácido 4-piridilborónico (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 634492) en lugar de 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol. LC-MS calculada para $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 428,1; encontrado 428,1.

30

Ejemplo 18

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-[(E)-2-fenilvinilo]-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

35

[0212]

40

45

[0213] Este compuesto se sintetizó a partir de acoplamiento de Suzuki del bromuro (Ejemplo 1, Etapa 7) con ácido borónico (E)-2-fenilvinilo (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 473790) por el mismo método descrito en el Ejemplo 2. LC-MS calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,2; encontrado 453,1.

50

Ejemplo 19

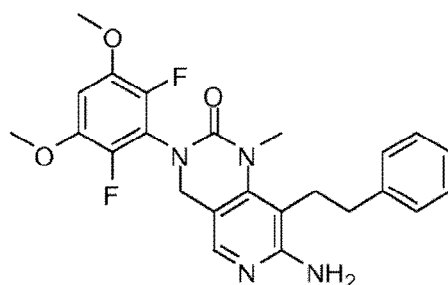
55

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-feniletilo-3,4-dihidropirido-[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0214]

60

65

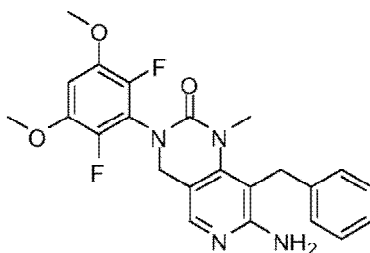


5
10
15 **[0215]** A una solución de 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-8-[(E)-2-fenilvinilo]-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (10,0 mg) en MeOH (1 mL) se añadió paladio sobre carbón vegetal (10,0 mg). La reacción se mantuvo bajo atmósfera de H₂ durante 2 h antes de que se filtró y se purificó por RP-HPLC (p H₂). LC-MS calculado para C₂₄H₂₅F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 455,2; encontrado 455,1.

20 **Ejemplo 20**

7-amino-8-bencilo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

25 **[0216]**

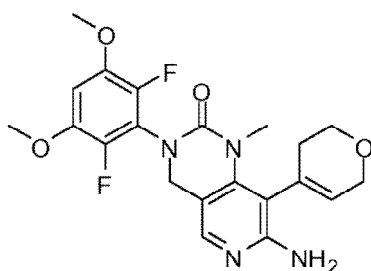


30
35
40 **[0217]** Este compuesto se sintetizó a partir de acoplamiento de Suzuki del bromuro (**Ejemplo 1**, Etapa 7) con 2-bencilo-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (adquirido de Ark, n° de catálogo AK-23881) por el mismo método descrito en el Ejemplo 2. LC-MS calculado para C₂₃H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 441,1; encontrado 441,1.

45 **Ejemplo 21**

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-8-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

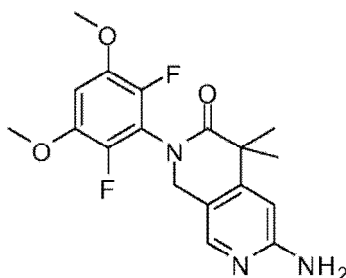
50 **[0218]**



55
60 **[0219]** Este compuesto se sintetizó a partir de acoplamiento de Suzuki del bromuro (Ejemplo 1, Etapa 7) con 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-pirano (adquirido de Sigma-Aldrich, n° de catálogo 721352) por el mismo método descrito en el Ejemplo 2. LC-MS calculado para C₂₁H₂₃F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 433,2; encontrado 433,1.

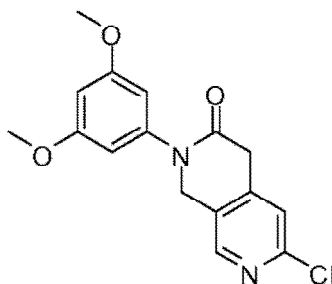
65 **Ejemplo 22 6-amino-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-4,4-dimetilo-1,2-dihidro-2,7-naftiridina-3 (4H)-ona**

[0220]



Paso 1. 6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenilo)-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona

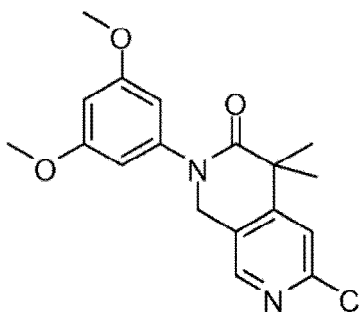
[0221]



[0222] A una suspensión agitada de 6-cloro-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona (de Anichem, n.º de catálogo NC1485, 250,0 mg, 1,37 mmol) en 1,4- dioxano (3,8 ml), carbonato de potasio (568 mg, 4,11 mmol), (1 R, 2 R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77,9 mg, 0,548 mmol), cobre (I) yoduro (52,1 mg, 0,274 mmol) y 3,5-dimetoxibromobenceno (446 mg, 2,05 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente. Se calentó entonces la mezcla resultante a 90°C bajo atmósfera de N₂. Después de 15 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl ac., y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y después se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 0-40% de EtOAc en DCM) para proporcionar el producto deseado (120 mg). LC-MS calculado para C₁₆H₁₆ClN₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 319,1; encontrado 319,1.

Paso 2. 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-4,4-dimetilo-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona

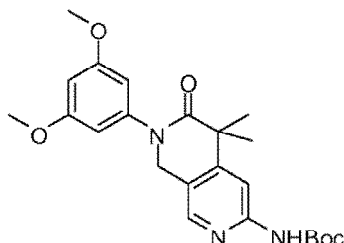
[0223]



[0224] A una solución agitada de 6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenilo)-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona (109,0 mg, 0,342 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,6 mL), carbonato de cesio (330 mg, 1,0 mmol) y yoduro de metilo (53 µL, 0,85 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac., y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y después se concentraron para proporcionar el producto bruto (110 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS calculado para C₁₈H₂₀ClN₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 347,1; encontrado 347,1.

Paso 3. *Terc-butilo [7-(3,5-dimetoxifenilo)-5,5-dimetilo-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-3-ilo]carbamato*

[0225]



[0226] Una mezcla agitada de 6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenilo)-4,4-dimetilo-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona (100,0 mg, 0,288 mmol), carbamato de *t*-butilo (40,5 mg, 0,346 mmol), (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diilo)bis(difenilfosfina) (33 mg, 0,058 mmol), acetato de paladio (6,5 mg, 0,029 mmol), y carbonato de cesio (93,9 mg, 0,288 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó a 90°C bajo atmósfera de N₂. Después de 12H, la reacción se inactivó con NH₄Cl ac., y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y después se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en DCM) para proporcionar el producto deseado (22 mg). LC-MS calculado para C₂₃H₃₀N₃O₅ [M+H]⁺ m/z: 428,2; encontrado 428,2.

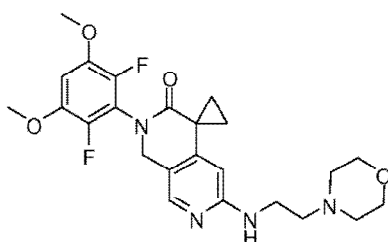
Paso 4. *6-amino-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-4,4-dimetilo-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona*

[0227] A una solución agitada de *terc*-butilo [7-(3,5-dimetoxifenilo)-5,5-dimetilo-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-3-ilo]carbamato (22,0 mg, 0,0515 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL), 1-(clorometilo)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano ditetrafluoroborato (54,7 mg, 0,154 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla resultante se calentó luego a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con NaHCO₃ ac., y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron hasta sequedad, y después se disolvieron en ácido trifluoroacético (1,0 ml)/cloruro de metileno (1,0 mL, 16 mmol). Después de 1 hora, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,05%, a una tasa de flujo de 30 mL/min) para proporcionar el producto deseado (2,0 mg) como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₁₈H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 364,1; encontrado 364,2.

Ejemplo 23

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-[(2-morfolina-4-iletilo)amino]-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona

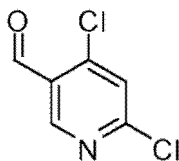
[0228]



Paso 1: *4,6-dicloronicotinaldehído*

[0229]

5

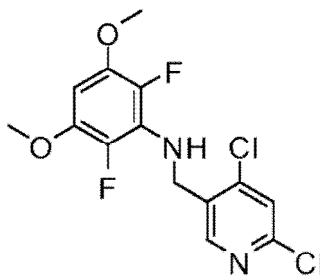


10 **[0230]** A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-carboxipiridina (Ark Pharm, nº de cat. AK-25933: 10,0 g, 45,4 mmol) en cloruro de metileno (100,0 mL) a -78°C se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio en cloruro de metileno (50,0 mL, 1,0 M, 50,0 mmol) gota a gota. Después de 2 horas, la reacción se inactivó con una solución saturada de sal de Rochelle. Después de agitarse durante 12 h, la solución acuosa se extrajo con DCM (3 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el aldehído bruto (7,51 g, 42,9 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z: 176,0; encontrado 176,0.

Paso 2: *n*-[(4,6-dicloropiridina-3-ilo)metilo]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

20 **[0231]**

25



30

35 **[0232]** A una solución agitada de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (CAS Nº 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, lote: 132-110-05: 9,03 g, 47,7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (38,0 g, 180 mmol) en cloruro de metileno (60 mL)/ácido trifluoroacético (30 mL) se añadió 4,6-dicloronicotinaldehído (8,00 g, 45,5 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Después de 1 hora, los volátiles se retiraron al vacío y NaHCO₃ acuoso saturado se añadió (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (15,0 g). LC-MS calculado para C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ [M+H]⁺ m/z: 349,0; encontrado 349,1.

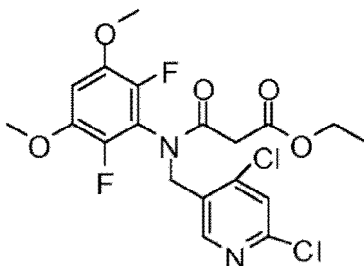
40

Paso 3: 3-[[[(4,6-dicloropiridina-3-ilo)metilo](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)amino]-3-oxopropanoato

45

[0233]

50



55

60

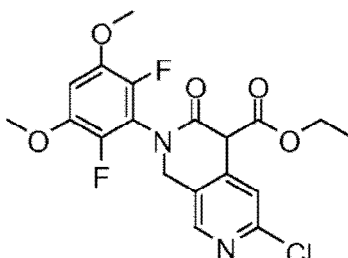
65 **[0234]** A una solución agitada de *n*-[(4,6-dicloropiridina-3-ilo)metilo]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (3,50 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió NaH (60% p/p en aceite mineral, 421 mg, 10,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió cloruro de etilmalonilo (1,92 mL, 15,0 mmol) gota a gota. Después de otra 1 hora, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con DCM (3 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 35% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (4,20 g, 9,1 mmol). LC-MS

calculado para $C_{19}H_{19}Cl_2F_2N_2O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 463,1; encontrado 463,1.

Paso 4: 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carboxilato

5 **[0235]**

10



15

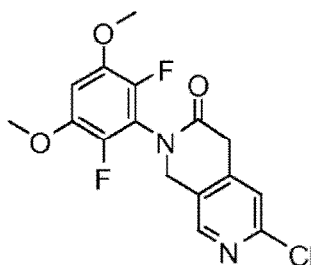
20 **[0236]** A una solución agitada de 3-[[4,6-dicloropiridina-3-ilo]metilo](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)amino]-3-oxopropanoato (1,50 g, 3,24 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NaH (60% p/p en aceite mineral, 337 mg, 8,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó luego a 110°C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) formando precipitado. Después de la filtración, el sólido se secó a vacío para dar un producto bruto ciclado (0,95 g, 2,23 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{19}H_{18}ClF_2N_2O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 427,1; encontrado 427,0.

25

Paso 5: 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,2-dihidro-2,7-naftiridina-3(4H)-ona

30 **[0237]**

35



40

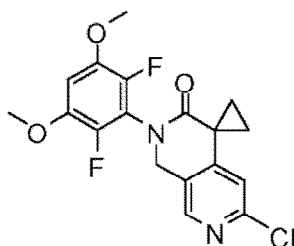
45 **[0238]** A una solución agitada de 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carboxilato (0,95 g, 2,23 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 2 mL, 8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100°C. Después de agitarse a 100°C durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrajo con DCM (3 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en DCM) para proporcionar el producto deseado (0,75 g, 2,12 mmol). LC-MS calculado para $C_{16}H_{14}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 355,1; encontrado 355,1.

50

Paso 6: 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4']-[2,7]naftiridina]-3'-ona

55 **[0239]**

60



65

[0240] A una solución agitada de 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona (1,50 g, 4,23 mmol) en DMF (10 mL) se añadió secuencialmente carbonato de cesio (3,03 g, 9,30 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (701 mL, 8,46 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con DCM (3 X 75 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,20 g, 3,15 mmol). LC-MS calculado para C₁₈H₁₆ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 381,1; encontrado 381,1.

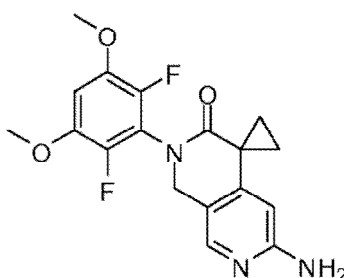
Paso 7: 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-[(2-morfolina-4-iletilo)amino]-1'-2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona

[0241] A una solución agitada de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (250 mg, 0,657 mmol) y 2-morfolinoetanamina (214 mg, 1,64 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 mL) se añadieron secuencialmente diciclohexilo (2',4',6'-triiisopropilo-3,6-dimetoxibifenilo-2-ilo)fosfina (BrettPhos, Aldrich, n° de cat. 718742: 70,5 mg, 0,131 mmol), terc-butóxido sódico (126 mg, 1,31 mmol) y acetato de paladio (29,5 mg, 0,131 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con N₂ después se calentó a 110°C. Después de agitarse a 110°C durante 45 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,05%, con un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (150 mg) como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₂₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 475,2; encontrado 475,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,96 (s, 1 H), 7,06 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 3,82 (br, 4 H), 3,65 (br, 2H), 3,27-3,33 (m, 6 H), 1,71 (dd, J = 7,0 Hz, 4,0 Hz, 2H), 1,43 (dd, J = 7,0 Hz, 4,0 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 24

6'-amino-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0242]



[0243] A una solución agitada de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (Ejemplo 23, Etapa 6: 248 mg, 0,651 mmol) y benzofenona imina (164 mL, 0,977 mmol) en tolueno (5 mL) se añadieron secuencialmente (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (40,6 mg, 0,0651 mmol), terc-butóxido de sodio (125 mg, 1,30 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (23,9 mg, 0,0260 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con N₂ y se calentó a 90°C. Después de agitarse durante 2 horas a 90°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), a continuación se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en agua (1,0 M, 650 mL, 0,65 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (202 mg) como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₁₈H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 362,1; encontrado 362,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (s, 1 H), 7,77 (br, 2H), 7,07 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,79 (s, 2H), 3,89 (s, 6 H), 1,82 (dd, J = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 2H), 1,51 (dd, J = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 2H) ppm.

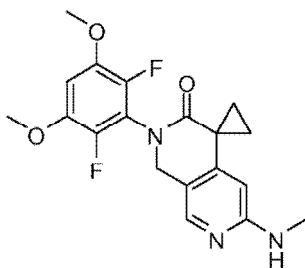
Ejemplo 25

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(metilamino)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona

[0244]

5

10



15 **[0245]** A una solución agitada de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1',2'-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopropano-
1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (Ejemplo 23, Etapa 6: 90,0 mg, 0,236 mmol) y metilcarbamato de *terc*-butilo (89,5 mg,
0,682 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadieron diciclohexilo secuencialmente (2',4',6'-triisopropilo-3,6-
20 dimetoxibifenilo-2-ilo)fosfina (BrettPhos, Aldrich, nº de cat 718742: 24,4 mg, 0,0455 mmol), *terc*-butóxido de sodio
(52,4 mg, 0,546 mmol), y acetato de paladio (10,2 mg, 0,0455 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante
se purgó con N₂ y se calentó a 90°C. Después de agitarse durante 45 minutos a 90°C, la mezcla de reacción se
enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (1 mL), después
25 TFA (1 mL) se añadió. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se
concentró y el producto bruto se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de
acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (32
mg) como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 376,1; encontrado 376,2. ¹H RMN (500
MHz, DMSO- d 6): δ 7,90 (s, 1 H), 7,07 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,80 (s, 2H), 3,89 (s, 6 H), 2,90 (s, 3H)
1,79 (dd, J = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 2H), 1,56 (dd, J = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 26

30

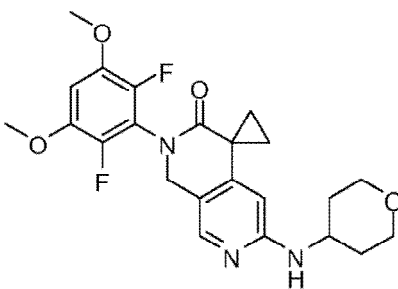
**2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1',2'-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopropano-
1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona**

[0246]

35

40

45



50 **[0247]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7* con
tetrahidro-2*H*-piran-4-amina sustituyendo 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para C₂₃H₂₆F₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z =
446,2; Encontrado: 446,2.

Ejemplo 27

55 **(S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(2-hidroxi-propilamino)-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-
3'(2'*H*)-ona**

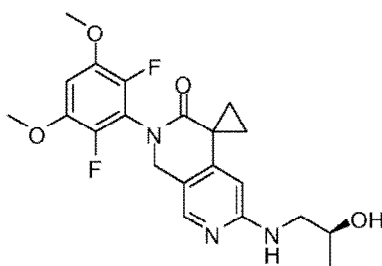
[0248]

60

65

5

10



15 **[0249]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con (S)-1-amino-propan-2-ol reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{21}H_{24}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 420,2; Encontrado: 420,2.

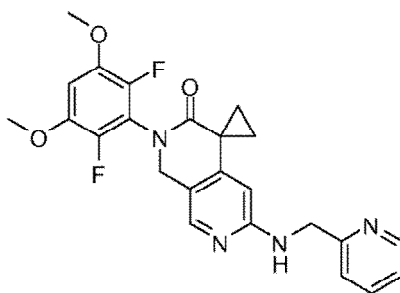
20 **Ejemplo 28**

20 **2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(piridina-2-ilmetilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7] naftiridina]-3'(2'H)-ona**

25 **[0250]**

25

30



35

40 **[0251]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con piridina-2-ilmetanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 453,2; Encontrado: 453,2.

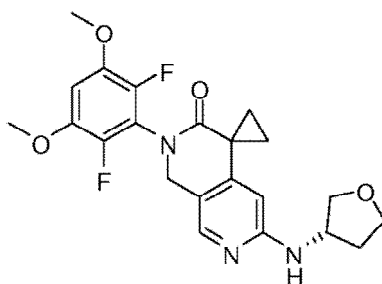
45 **Ejemplo 29**

45 **(S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(tetrahydrofuran-3-ilamino)-1'H-Espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

50 **[0252]**

50

55



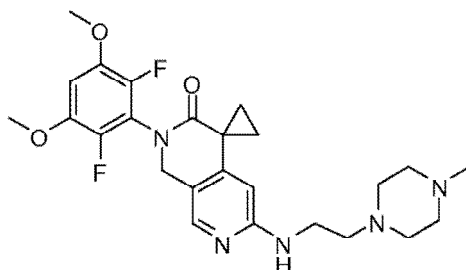
60

65 **[0253]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con (S)-tetrahydrofuran-3-amina sustituyendo 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 432,2; Encontrado: 432,2.

Ejemplo 30

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0254]

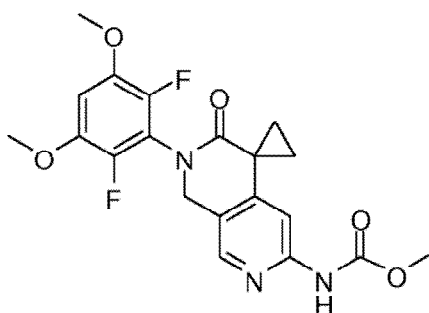


[0255] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con 2-(4-metil-piperazina-1-ilo)etanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{25}H_{32}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 488,2; Encontrado: 488,2.

Ejemplo 31

Metilo 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-ilcarbamato

[0256]

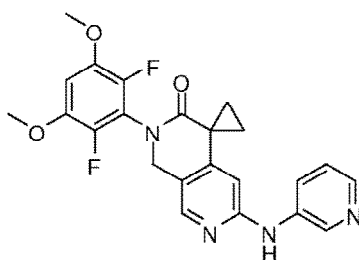


[0257] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con carbamato de metilo reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{20}H_{20}F_2N_3O_5$ (M+H)⁺: m/z = 420,1; Encontrado: 420,1.

Ejemplo 32

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(piridina-3-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0258]

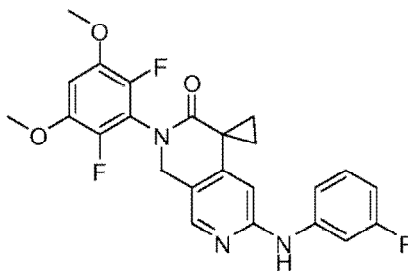


[0259] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con piridina-3-amina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 439,2; Encontrado: 439,2.

5 **Ejemplo 33**

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(3-fluoro-fenilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

10 **[0260]**

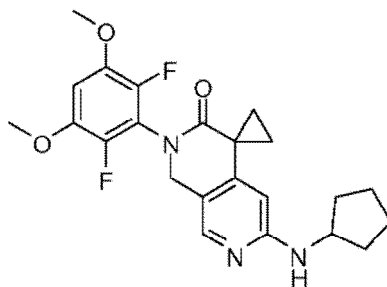


25 **[0261]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con 3-fluoroanilina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2.

30 **Ejemplo 34**

6'-(ciclopentilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

35 **[0262]**



50 **[0263]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con ciclopentanamina sustituyendo 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 430,2; Encontrado: 430,2.

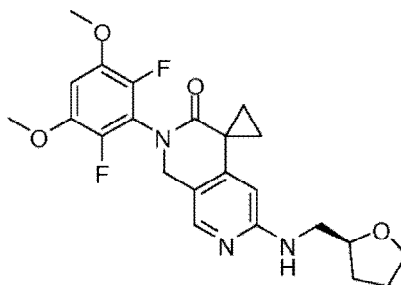
60 **Ejemplo 35**

(S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-((tetrahidrofuran-2-ilo)metilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

65 **[0264]**

5

10



15 **[0265]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con (S)-(tetrahydrofuran-2-ilo)metanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 446,2; Encontrado: 446,2.

20 **Ejemplo 36**

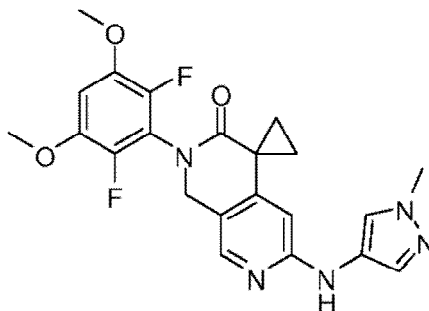
2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-((1-metilo-1H-pirazol-4-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

25

[0266]

30

35



40 **[0267]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con 1-metilo-1H-pirazol-4-amina sustituyendo 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 442,2; Encontrado: 442,2.

45 **Ejemplo 37**

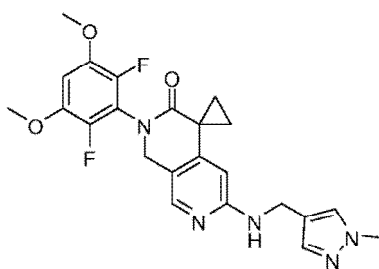
2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-((1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0268]

50

55

60



65 **[0269]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con (1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2.

Ejemplo 38

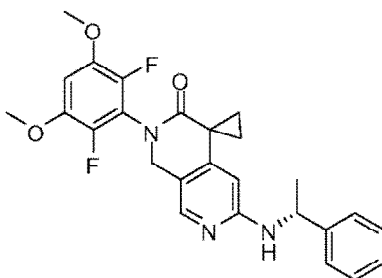
(R)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(1-feniletilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0270]

5

10

15



[0271] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con (R)-1-feniletanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{26}H_{26}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 466,2; Encontrado: 466,2.

20

Ejemplo 39

6'-(ciclohexilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

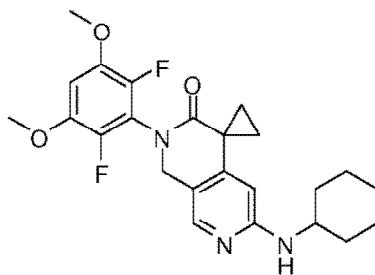
25

[0272]

30

35

40



[0273] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con ciclohexanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 444,2; Encontrado: 444,2.

45

Ejemplo 40

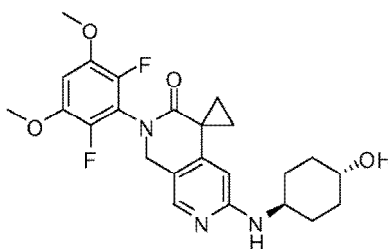
2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

50

[0274]

55

60



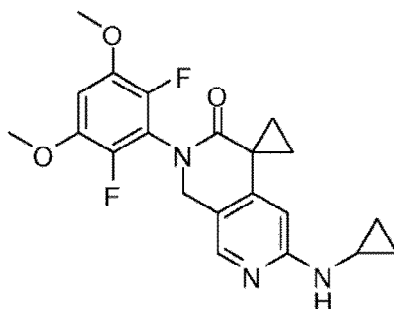
[0275] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con trans-4-aminociclohexanol reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 460,2; Encontrado: 460,2.

65

Ejemplo 41

6'-(ciclopropilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0276]

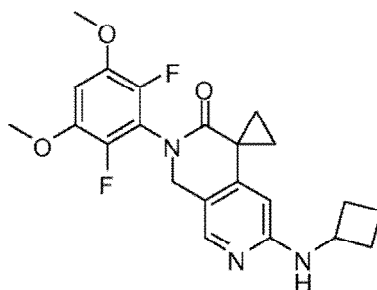


[0277] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con ciclopropanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 402,2; Encontrado: 402,2.

Ejemplo 42

6'-(ciclobutilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0278]



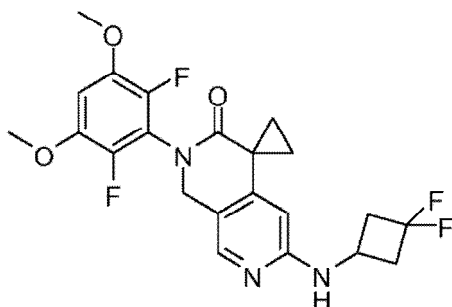
[0279] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con ciclobutilamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 416,2; Encontrado: 416,2.

Ejemplo 43

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(3,3-difluorociclobutilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0280]

5



10

15

[0281] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con 3,3-difluorociclobutanamina reemplazando 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Encontrado: 452,2.

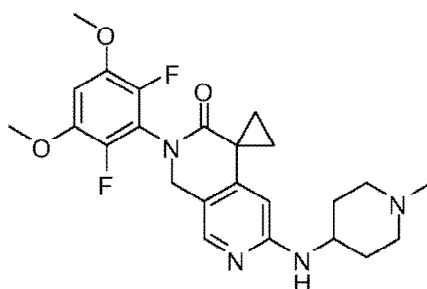
20

Ejemplo 44

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(1-metilpiperidina-4-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

25

[0282]



30

35

40

[0283] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 23, Etapa 7*, con 1-metilpiperidina-4-amina sustituyendo 2-morfolinoetanamina. LCMS calculada para $C_{24}H_{29}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 459,2; Encontrado: 459,2.

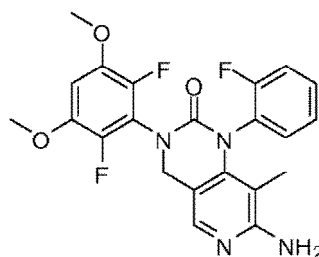
45

Ejemplo 45

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-8-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

50

[0284]



55

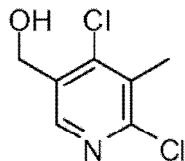
60

Paso 1: (4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metanol

65

[0285]

5



10

15

[0286] A una solución agitada de acetato de 4,6-dicloro-5-metilnicotinato (1,75 g, 7,48 mmol, Ark Pharm, nº de cat AK121795) se añadió en cloruro de metileno (30 mL) a -78°C hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 18,0 mL, 18,0 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h después se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-5%) para proporcionar el producto deseado (0,80 g, 56%). LCMS calculada para $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ (M+H)⁺: m/z = 192,0; Encontrado: 192,0.

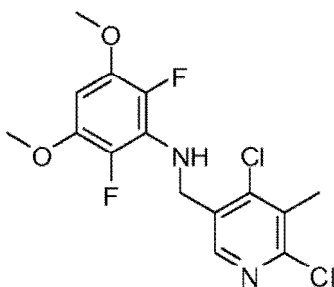
20

Paso 2: N-[(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

[0287]

25

30



35

40

45

[0288] A una solución agitada de (4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metanol (0,80 g, 4,2 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) a 0°C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,45 mL, 8,33 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,42 mL, 5,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 mL), después 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (0,79 g, 4,2 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con NaHCO_3 acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-25%) para proporcionar el producto deseado (1,5 g, 99%). LCMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 363,0; Encontrado: 363,0.

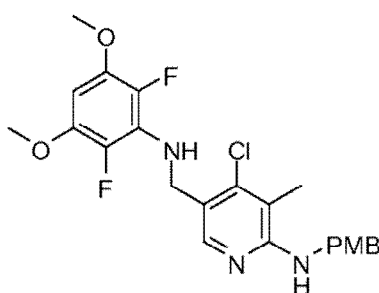
50

Paso 3: 4-cloro-5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)amino]metilo]-N-(4-metoxibencilo)-3-metilpiridina-2-amina

[0289]

55

60

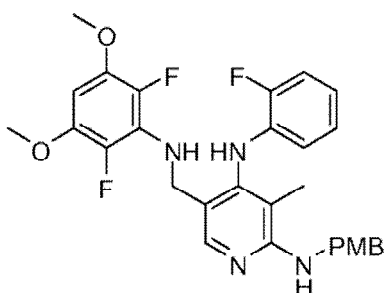


65

[0290] Una mezcla de N-[(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (1,5 g, 4,1 mmol), bencenometanamina, 4-metoxi- (1,1 mL, 8,3 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,26 g, 0,42 mmol), acetato de paladio (0,093 g, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (2,7 g, 8,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se purgó con nitrógeno, después se calentó a 150°C y se agitó durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-25%) para proporcionar el producto deseado (1,0 g, 52%). LCMS calculada para $C_{23}H_{25}ClF_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 464,2; Encontrado: 464,1.

Paso 4: 5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)amino]metilo]-N4-(2-fluorofenilo)-N2-(4-metoxibencilo)-3-metilpiridina-2,4 diamina

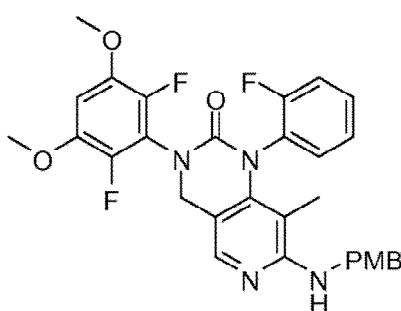
[0291]



[0292] A una mezcla de 4-cloro-5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)amino]metilo]-N-(4-metoxibencilo)-3-metilpiridina-2-amina (32 mg, 0,070 mmol), acetato de paladio (1,6 mg, 0,0070 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4,4 mg, 0,0070 mmol), y carbonato de cesio (69 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL) se añadió 2-fluoroanilina (11 mg, 0,098 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y después se calentó a 150°C y se agitó durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{29}H_{30}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 539,2; Encontrado: 539,2.

Paso 5: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-7-[(4-metoxibencilo)amino]-8-metilo-3,4-dihidropiridina[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0293]



[0294] Trifosgeno (21 mg, 0,070 mmol) se añadió a una solución del producto bruto de la Etapa 4 y N,N-diisopropiletanamina (73 μ L, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió 2N NaOH₂ (2 mL). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{30}H_{28}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 565,2; Encontrado: 565,2.

Paso 6: 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-8-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

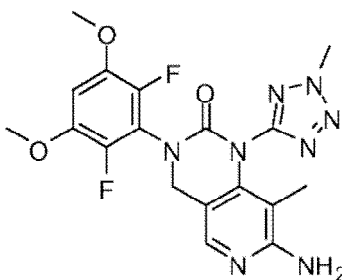
[0295] El producto bruto de la Etapa 5 se disolvió en 1 mL de TFA y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo y

después se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 445,1; Encontrado: 445,2.

Ejemplo 46

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-8-metilo-1-(2-metilo-2H-tetrazol-5-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3d]pirimidina-2(1H)-ona

[0296]

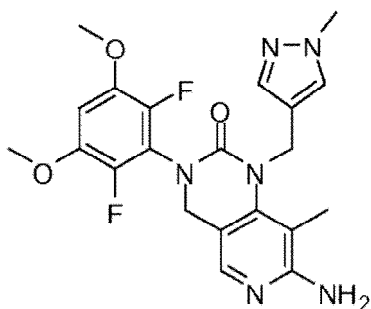


[0297] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 45 con 2-metilo-2H-tetrazol-5-amina (Combi-Blocks, n° de Cat O-5103) reemplazando 2-fluoroanilina en el Paso 4. LCMS calculada para $C_{18}H_{19}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 433,2; Encontrado: 433,2.

Ejemplo 47

7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-8-metilo-1-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]-3,4-dihidropiridina[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0298]

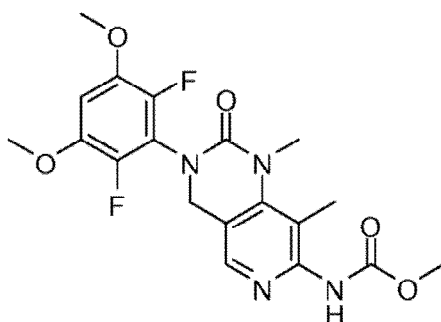


[0299] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 45 con 1-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metanamina (J & W PharmLab, n° de Cat 68R0166) reemplazando 2-fluoroanilina en Paso 4. LCMS calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 445,2; Encontrado: 445,1.

Ejemplo 48

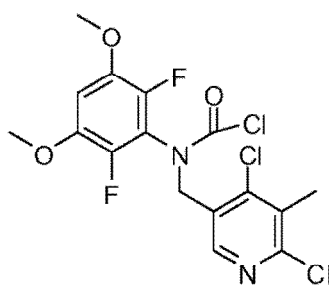
metilo [3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-7-ilo]carbamato

[0300]



Paso 1: [(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo) cloruro de carbámico

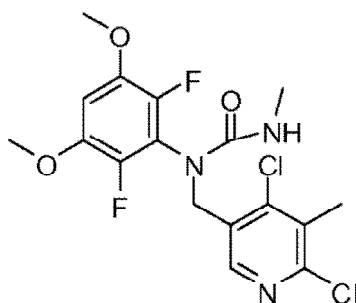
[0301]



[0302] A una solución de N-[(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (Ejemplo 45, Etapa 2: 1,25 g, 3,44 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a 0°C se añadió trifosgeno (0,61 g, 2,1 mmol), seguido de piridina (840 µL, 10, mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución de 1N HCl. Después, la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentró para dar el producto deseado (1,45 g, 99%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para C₁₆H₁₄Cl₃F₂N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 425,0; Encontrado: 425,0.

Paso 2: N-[(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-N'-metilurea

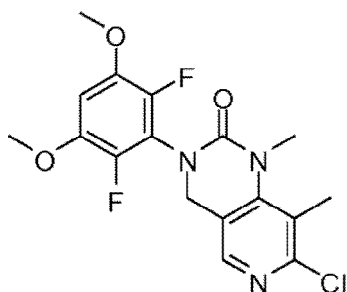
[0303]



[0304] A una solución de [(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo) cloruro carbámico (1,45 g, 3,41 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se añadió metilamina (2 M en THF, 3,4 mL, 6,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,0 mL, 17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (1,35 g, 94%). LCMS calculada para C₁₇H₁₈Cl₂F₂N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 420,1; Encontrado: 420,0.

Paso 3: 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

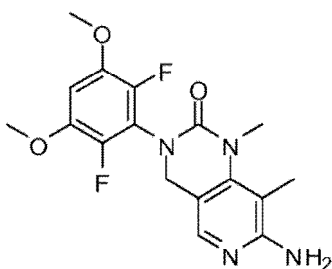
[0305]



[0306] Una mezcla de N-[(4,6-dicloro-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-N'-metilurea (0,80 g, 1,9 mmol), carbonato de cesio (1,9 g, 5,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 mL) en un vial de reacción se agitó a 110°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (0,58 g, 79%). LCMS calculada para C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 384,1; Encontrado: 384,1.

Paso 4: 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0307]



[0308] Una mezcla de 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (200 mg, 0,5 mmol), imina de benzofenona (110 µL, 0,68 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (32 mg, 0,052 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (20 mg, 0,02 mmol) en tolueno (4 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el intermedio (210 mg). El intermedio se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y después se añadió cloruro de hidrógeno (1 M en agua, 0,3 mL, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (150 mg). LCMS calculada para C₁₇H₁₉F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 365,1; Encontrado: 365,1.

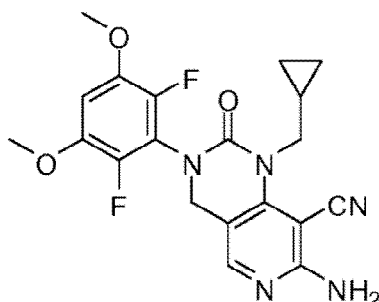
Paso 5: [3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-7-ilo]carbamato

[0309] A una solución de 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1,8-dimetilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (120 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se añadió cloroformato de metilo (38 µL, 0,49 mmol) y trietilamina (230 µL, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. LCMS calculada para C₁₉H₂₁F₂N₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 423,1; Encontrado: 423,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,02 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 49

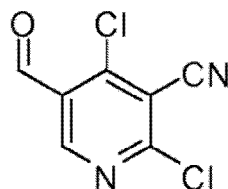
7-amino-1-(ciclopropilmetilo)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0310]



Paso 1: 2,4-dicloro-5-formilnicotinonitrilo

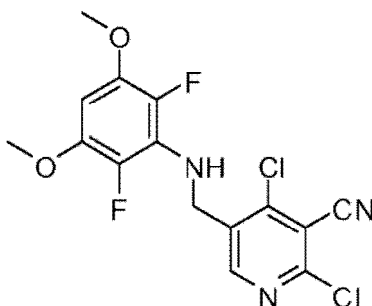
[0311]



[0312] Una mezcla de malononitrilo (2,0 g, 30. mmol) y ortoacetato de trimetilo (4,0 g, 33 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y malononitrilo se concentró para dar (1-metoxietilideno) (3,7 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución de (1-metoxietilideno)malononitrilo (2,0 g, 16 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,8 g, 66 mmol) gota a gota a cloruro de fosforilo (10 g, 66 mmol) a 95°C. La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 3 días, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió agua (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (1,46 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,44 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H) ppm.

Paso 2: 2,4-dicloro-5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)amino]metilo}nicotinonitrilo

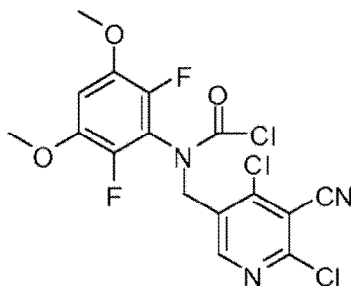
[0313]



[0314] A una mezcla de sodio triacetoxiborohidruro (1,0 g, 5,0 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL, 20 mmol) a temperatura ambiente se le añadió una solución de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (0,52 g, 2,7 mmol) en cloruro de metileno (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a temperatura ambiente después se añadió una solución de 2,4-dicloro-5-formilnicotinonitrilo (0,50 g, 2,5 mmol) en cloruro de metileno (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (0,87 g, 93%). LCMS calculada para C₁₅H₁₂Cl₂F₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 374,0; Encontrado: 373,9.

Paso 3: [(4,6-dicloro-5-cianopiridina-3-ilo)metilo](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo) cloruro carbámico

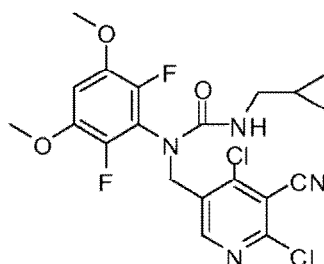
[0315]



[0316] A una solución de 2,4-dicloro-5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)amino]metil]nicotinonitrilo (810 mg, 2,2 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a 0°C se le añadió trifosgen (0,38 g, 1,3 mmol), seguido de piridina (520 µL, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y después se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución de 1 N HCl. Después, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto deseado (0,84 g, 89%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para C₁₆H₁₁Cl₃F₂N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 436,0; Encontrado: 435,8.

Paso 4: N¹-(ciclopropilmetilo)-N-[(4,6-dicloro-5-cianopiridina-3-ilo)metilo]-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)urea

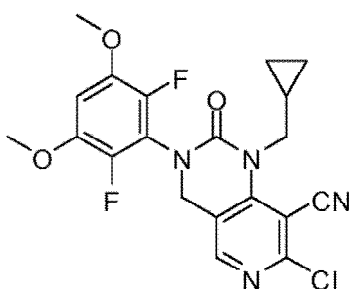
[0317]



[0318] A una solución de [(4,6-dicloro-5-cianopiridina-3-ilo)metilo] (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo) cloruro carbámico (35 mg, 0,080 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió ciclopropilmetilamina (8,9 µL, 0,10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (70 µL, 0,40 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa 1 N HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para C₂₀H₁₉Cl₂F₂N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 471,1; Encontrado: 471,1.

Paso 5: 7-cloro-1-(ciclopropilmetilo)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

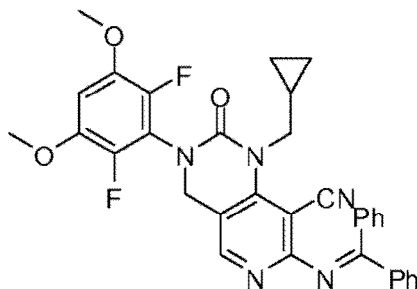
[0319]



[0320] Una mezcla del producto bruto de la *Etapa 4* y carbonato de potasio (22 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ después se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 435,1; Encontrado: 434,7.

Paso 6: 1-(ciclopropilmetilo)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-7-[(difenilmelileno) - amino]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0321]



[0322] Una mezcla del producto bruto de la *Etapa 5*, bis(dibencilidenacetona) paladio (0) (5 mg, 0,008 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (5 mg, 0,008 mmol), terc-butóxido sódico (15 mg, 0,16 mmol) e imina benzo-fenona (20. µL, 0,12 mmol) en tolueno (5 mL) fue evacuado y llenado entonces con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 90°C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 100%/hexanos para dar el producto deseado (13 mg) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₃₃H₂₈F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 580,2; Encontrado: 580,0.

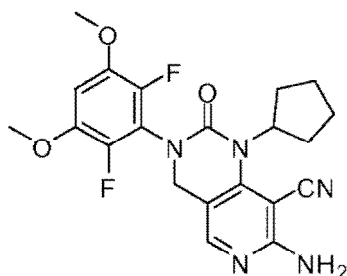
Paso 7: 7-amino-1-(ciclopropilmetilo)-3-(3,5-dimetoxifenilo)-2,6-difluoro)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0323] El producto de la *Etapa 6* se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), y después se añadió 1,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,16 mL, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. LCMS calculada para C₂₀H₂₀F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 416,2; Encontrado: 416,2.

Ejemplo 50

7-amino-1-ciclopentilo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0324]



[0325] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 49* con ciclopentanamina sustituyendo ciclopropilmetilamina en la *Etapa 4*. LCMS calculada para C₂₁H₂₂F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 430,2; Encontrado: 430,2.

Ejemplo 51

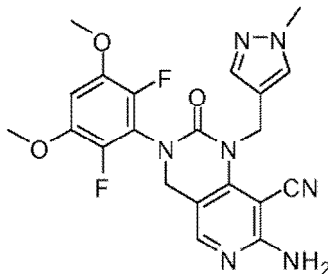
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-

[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo**[0326]**

5

10

15



20

[0327] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 49* con 1-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metanamina (AstaTech, n° de cat BL009313) sustituyendo ciclopropilmetilamina en la *Etap*a 4. LCMS calculada para $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,0.

Ejemplo 52

25

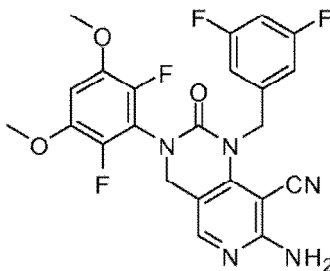
7-amino-1-(3,5-difluorobencilo)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0328]

30

35

40



[0329] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 49* con 1-(3,5-difluorofenilo)metanamina sustituyendo ciclopropilmetilamina en la *Etap*a 4. LCMS calculada para $C_{23}H_{18}F_4N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 488,1; Encontrado: 488,1.

45

Ejemplo 53

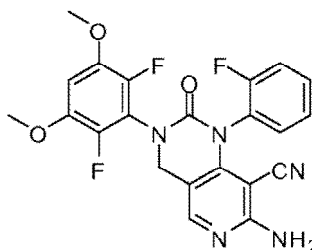
7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

50

[0330]

55

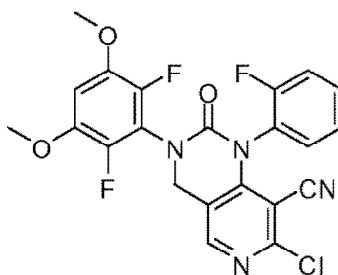
60



65

Paso 1: 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo

[0331]



15 [0332] Una mezcla de [(4,6-dicloro-5-cianopiridina-3-ilo)metilo](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo) cloruro carbámico (35 mg, 0,080 mmol), 2-fluoro-bencenammina (9,8 mg, 0,088 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (42 μ L, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,4 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol) y se añadieron acetonitrilo (1 mL). La mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (30 mg, 80%). LCMS calculada para C₂₂H₁₅ClF₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 475,1; Encontrado: 474,9.

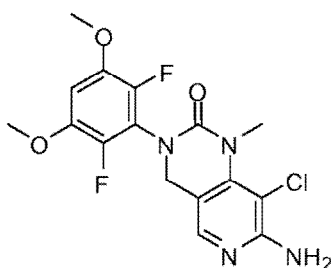
25 *Paso 2: 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo*

[0333] Este compuesto se preparó a partir de 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-(2-fluorofenilo)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo usando condiciones similares como se describe para el *Ejemplo 49, Etapa 6-7*. LCMS calculada para C₂₂H₁₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,1; Encontrado: 455,9.

30 Ejemplo 54

7-amino-8-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona

[0334]



50 [0335] A una solución de 7-amino-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1-metilo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (*Ejemplo 1, Etapa 6*: 15 mg, 0,043 mmol) se añadió en DMF (1,0 mL) de N-clorosuccinimida (17 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se purificó por HPLC prep (pH 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal TFA. LC-MS calculado para C₁₆H₁₆ClF₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 385,1; encontrado 385,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,75 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,45 (s, 3H) ppm.

55 Ejemplo A

Ensayo enzimático FGFR

60 [0336] La potencia del inhibidor de los compuestos ejemplificados se midió en un ensayo enzimático que mide la fosforilación de péptido usando mediciones FRET para detectar la formación de producto. Los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO y un volumen de 0,5 μ L se transfirió a los pocillos de una placa de 384 pocillos. Para FGFR3, a 10 μ L de volumen de enzima FGFR3 (Millipore) diluido en tampón de ensayo (50 mM de HEPES, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 0,01% de Tween-20, 5 mM de DTT, pH 7,5) se añadió a la placa y se pre-incubó durante 5-10 minutos. Controles apropiados (blanco de enzima y enzima sin inhibidor) se incluyeron en la placa. El ensayo se inició por la adición de un 10 μ L de solución que contenía sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado

(SEQ ID NO: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 μM respectivamente) en tampón de ensayo a los pocillos. La placa se incubó a 25°C durante 1 h. Las reacciones se terminaron con la adición de 10 μL/pocillo de solución de enfriamiento rápido (50 mM de Tris, 150 mM de NaCl, 0,5 mg/ml de BSA, pH 7,8; 30 mM de EDTA con Reactivos de Perkin Elmer Lanza en 3,75 nM de anticuerpo Eu PY20 y 180 nM APC-estreptavidina). La placa se dejó equilibrar durante 1 h antes de escanear los pocillos en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

[0337] FGFR1 y FGFR2 se midieron en condiciones equivalentes con los siguientes cambios en enzima y concentraciones ATP: FGFR1, 0,02 nM y 210 μM, respectivamente, y FGFR2, 0,01 nM y 100 μM, respectivamente. Las enzimas se adquirieron de Millipore o Invitrogen.

[0338] GraphPad prism3 se utilizó para analizar los datos. Los valores CI₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoideal de pendiente variable. $Y = Abajo + (Arriba - Abajo) / (1 + 10^{-(\log(CI_{50} - X) * HillSlope)})$ donde X es el logaritmo de la concentración y Y es la respuesta. Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 1 μM o menos se consideran activos.

[0339] Se encontró que los compuestos de la invención son inhibidores de una o más de FGFR1, FGFR2, y FGFR3 de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. Datos de CI₅₀ se proporcionan a continuación en la Tabla 1. El símbolo "+" indica un CI₅₀ de menos de 100 nM.

Tabla 1

Ejemplo N°	FGFR1 CI ₅₀ (nM)	FGFR2 CI ₅₀ (nM)	FGFR3 CI ₅₀ (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+

(continuación)

Ejemplo N°	FGFR1 CI50 (nM)	FGFR2 CI50 (nM)	FGFR3 CI50 (nM)
5	38	+	+
	39	+	+
	40	+	+
	41	+	+
10	42	+	+
	43	+	+
	44	+	+
	45	+	+
15	46	+	+
	47	+	+
	48	+	+
	49	+	+
20	50	+	+
	51	+	+
	52	+	+
	53	+	+
25	54	+	+

Ejemplo B**Proliferación celular FGFR/Ensayos de supervivencia**

[0340] La capacidad de los compuestos ejemplares para inhibir el crecimiento de células dependiente de la señalización para la supervivencia FGFR puede medirse usando ensayos de viabilidad. Una línea de células recombinantes que sobreexpresan FGFR3 humana fue desarrollada por transfección estable de células pro-B Ba/F3 de ratón (obtenidas de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) con un plásmido que codifica la FGFR3 humana de longitud completa. Las células se seleccionaron secuencialmente para resistencia a puomicina y la proliferación en presencia de heparina y FGF1. Un clon de células individuales se aisló y se caracterizó para la expresión funcional de FGFR3. Este clon Ba/F3-FGFR3 se utiliza en ensayos de proliferación celular, y los compuestos se criban para su capacidad de inhibir la proliferación de células/supervivencia. Las células Ba/F3-FGFR3 se siembran en 96 pocillos, placas de cultivo celular negro a 3500 células/pocillo en medio RPMI1640 que contiene 2% de FBS, 20 ug/ml de heparina y 5 ng/ml FGF1. Las células fueron tratadas con 10 µL de 10X concentraciones de los compuestos diluidos en serie (diluidos con medio de suero carente de puntos de 5 mM DMSO) a un volumen final de 100 µL/pocillo. Después de incubación de 72 horas, 100 µL de reactivo Cell Titer Glo® (Promega Corporation) que mide los niveles celulares de ATP se añade a cada pocillo. Después de incubación de 20 minutos con agitación, la luminiscencia se lee en un lector de placas. Las lecturas luminiscentes se convierten en porcentaje de inhibición con respecto a los pocillos de control tratados con DMSO, y los valores CI₅₀ se calcularon utilizando software GraphPad Prism ajustando los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoideal de pendiente variable. Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 10 µM o menos se consideran activos. Las líneas celulares que representan una variedad de tipos de tumores incluyendo KMS-11 (mieloma múltiple, translocación de FGFR3), RT112 (cáncer de vejiga, sobreexpresión de FGFR3), KatoIII (cáncer gástrico, amplificación génica de FGFR2), y H-1581 (pulmón, amplificación génica de FGFR1) se utilizan en ensayos de proliferación similares. En algunos experimentos, el reactivo MTS, reactivo Cell Titer 96® Aqueous One Solution (Promega Corporation) se añade a una concentración final de 333 µg/ml en lugar de Cell Titer Glo y se leyó a 490/650 nm en un lector de placas. Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 5 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo C**Ensayos de fosforilación de FGFR a base celular**

[0341] El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la fosforilación de FGFR en líneas celulares relevantes (Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KATOIII, líneas celulares de cáncer H-1581 y la línea celular HUVEC) puede evaluarse usando inmunoensayos específicos para la fosforilación del FGFR. Las células se mueren de inanición en medio con suero reducido (0,5%) y no FGF1 para 4 a 18 h, dependiendo de la línea celular tratándose con diversas concentraciones de inhibidores individuales durante 1-4 horas. Para algunas líneas celulares, tales como Ba/F3-FGFR3 y KMS-11, las células se estimularon con heparina (20 µg/mL) y FGF1 (10 ng/mL) durante 10 min. Extractos de proteínas de células enteras se prepararon por incubación en tampón de lisis con inhibidores de proteasa y fosfatasa [50 mM de HEPES (pH 7,5), 150 mM de NaCl, 1,5 mM de MgCl₂, 10% de glicerol, 1% Triton X-100, 1 mM

de ortovanadato de sodio, 1 mM de fluoruro de sodio, aprotinina (2 µg/mL), leupeptina (2 µg/mL), pepstatina a (2 µg/mL), y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (1 mM)] a 4°C. Se eliminan los restos celulares de los extractos de proteína por centrifugación a 14.000 x g durante 10 minutos y se cuantifican usando el reactivo de ensayo de microplaca de BCA (ácido bicinconínico) (Thermo Scientific).

[0342] La fosforilación de receptor FGFR en extractos de proteínas se determinó utilizando inmunoensayos incluyendo transferencia Western, inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o perla a base de (Luminex). Para la detección de FGFR2 fosforilado, se puede utilizar un ensayo ELISA fosfo-FGF R2α humano de kit ELISA comercial DuoSet IC (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para el ensayo de células Kat5 se siembran en 0,2% de medio de Iscove FBS suplementado (50.000 células/pocillo/por 100 µL) en placas de 96 pocillos de fondo plano tratadas de cultivo tisular (Corning, Corning, NY), en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones de compuestos de ensayo y se incubaron durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂. El ensayo se detuvo con la adición de 200 µL de PBS frío y centrifugación. Las células lavadas se lisaron en Tampón de Lisis Celular (Cell Signaling, n° 9803) con inhibidor de proteasa (Calbiochem, n° 535140) y PMSF (Sigma, n° P7626) durante 30 min en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelaron a -80°C antes de la prueba de una alícuota con el kit de ensayo ELISA R2α fosfo-FGF humano DuoSet IC. GraphPad prism3 se utilizó para analizar los datos. Los valores CI₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación para una dosis-respuesta sigmoidal con una pendiente variable.

[0343] Para la detección de FGFR3 fosforilado, se desarrolló un inmunoensayo basado en perlas. Un FGFR3 mAb de ratón anti-humano (R&D Systems, n° de cat MAB7661) se conjugó con microesferas Luminex MAGplex, región de perla 20 y se utilizó como anticuerpo de captura. Células TA-112 se sembraron en placas de cultivo de tejidos de múltiples pocillos y se cultivaron hasta 70% de confluencia. Las células se lavaron con PBS y se privaron de inanición en medio RPMI + 0,5% de FBS durante 18 h. Las células fueron tratadas con 10 µL de 10X concentraciones de los compuestos diluidos en serie durante 1 h a 37°C, 5% de CO₂ antes de la estimulación con 10 ng/ml FGF1 humano y 20 µg/ml de heparina durante 10 min. Las células se lavaron con PBS frío y se lisaron con tampón de extracción de células (Invitrogen) y se centrifugaron. Sobrenadantes clarificados se congelaron a -80°C hasta su análisis.

[0344] Para el ensayo, los lisados celulares se diluyen 1:10 en diluyente de ensayo y se incuban con perlas unidas a anticuerpo de captura en una placa de filtro de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de placas. Las placas se lavan tres veces usando un colector de vacío y se incubaron con anticuerpo policlonal de conejo de anti-fosfo-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems cat n° AF3285) durante 1 hora a TA con agitación. Las placas se lavan tres veces. El anticuerpo informador diluido, anticuerpo conjugado anti-conejo-RPE de cabra (Invitrogen Cat. n° LHB0002) se añade y se incuba durante 30 minutos con agitación. Las placas se lavan tres veces. Las perlas se suspendieron en tampón de lavado con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se leyeron en un instrumento Luminex 200 establecido para contar 50 eventos por muestra, ajustes de compuerta 7500-13500. Los datos se expresan como intensidad de fluorescencia media (MFI). MFI de las muestras tratadas con el compuesto se dividen por valores de MFI de controles DMSO para determinar el porcentaje de inhibición, y los valores CI₅₀ se calculan usando el software GraphPad Prism. Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo D

Ensayos de señalización basados en células FGFR

[0345] La activación de FGFR conduce a la fosforilación de proteínas Erk. La detección de Erk se monitoriza utilizando el Ensayo de CelluErk HTRF (Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo) (CisBio) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Células KMS-11 se siembran en placas de 96 pocillos a 40.000 células/pocillo en medio RPMI con 0,25% de FBS y en ayunas durante 2 días. El medio se aspiró y las células se tratan con 30 µL de concentraciones 1X de compuestos diluidos en serie (diluidos con medio de suero carente de puntos de 5 mM de DMSO) a un volumen final de 30 µL/pocillo y se incubaron durante 45 min a temperatura ambiente. Las células se estimulan mediante la adición de 10 µL de heparina (100 µg/mL) y FGF1 (50 ng/mL) a cada pocillo y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente. Después de la lisis, una alícuota de extracto de células se transfiere a placas de 384 pocillos de bajo volumen, y 4 µL de reactivos de detección se añaden seguido por incubación durante 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un instrumento Pherastar con ajustes de HTRF. Las lecturas de fluorescencia normalizada se convierten en porcentaje de inhibición con respecto a los pocillos de control tratados con DMSO, y los valores CI₅₀ se calcularon utilizando el software GraphPad Prism. Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo E

Ensayo de quinasa VEGFR2

[0346] Reacciones enzimáticas de 40 µL se ejecutan en placas negras de 384 pocillos de poliestireno durante 1 hora a 25°C. Los pocillos están salpicados de 0,8 µL de compuesto de ensayo en DMSO. El tampón de ensayo contiene 50 mM de Tris, pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 10 mM de MgCl₂ mM, 1 mM de EGTA, 5 mM de DTT, 0,5 µM de

ES 2 657 451 T3

sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE marcado con biotina (SEQ ID NO: 1), 1 mM de ATP, y 0,1 nM de enzima (catálogo de Millipore número 14 a 630). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 20 μ L de tope (50 mM de Tris, pH = 7,8, 150 mM de NaCl, 0,5 mg/ml de BSA, EDTA 45 mM) con 225 nM de estreptavidina LANCE Surelight® APC (catálogo PerkinElmer número CR130-100) y 4,5 nM de anticuerpos de LANCE Eu-W1024 contra fosfotirosina (PY20) (PerkinElmer número de catálogo AD0067). Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un lector de placas Pherastar FS (BMG Labtech). Los valores CI_{50} se pueden calcular utilizando GraphPad Prism ajustando los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidal de pendiente variable. Los compuestos que tienen una CI_{50} de 1 μ M o menos se consideran activos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

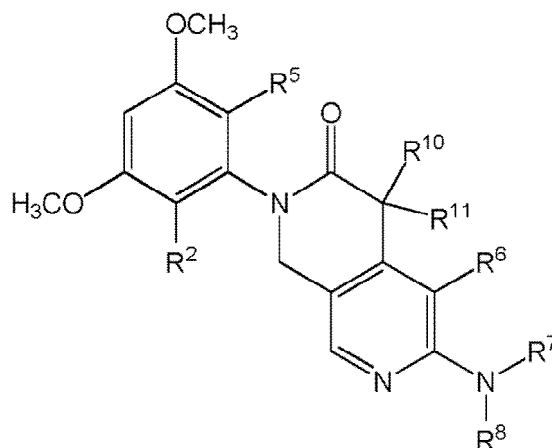
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R^2 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , ciclopropilo, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;
- R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{6a} ;
- cada R^{6a} se selecciona independientemente de Cy^1 , halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^1 , halo, CN, NO_2 , Oa^2 , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;
- R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C(O)R^A$, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a} ;
- cada R^{7a} se selecciona independientemente de Cy^2 , halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2 , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- R^{10} y R^{11} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} ,

$C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada R^A se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , C_{1-6} alcoxi, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a} ;

Cy^1 , Cy^2 , y Cy^3 se seleccionan cada uno independientemente de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; cada R^a , R^b , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y ciclopropilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y ciclopropilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , y R^{d5} está independientemente seleccionado de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , de 5-10 miembros heteroarilo, 4-10 miembros de heterocicloalquilo, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (4-10 miembros heterocicloalquilo)-alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 4, 5, 6, o grupo heterocicloalquilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 4, 5, 6, o grupo

- heterocicloalquilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 4, 5, 6, o grupo heterocicloalquilo de 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
- o cualquier R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, S(O)₂R^{b6}, C(O)R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y C(O)NR^{c6}R^{d6};
- o cualquier R^{c6}, R^{b6}, R^{c6}, y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;
- o cualquier R^{c6} y R^{d6} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄; y
- o cualquier R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, y CN.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es halo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es fluoro.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es halo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es fluoro.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es H.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, -C(O)R^A, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo

C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que dicho alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{7a}.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, 2-hidroxiopropilo, -C(O)OCH₃, 3-fluorofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexil, metilo, 1-metilo-1H-pirazol-4-ilo, piridina-3-ilo, N-metilo-piperidina-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, 1-feniletilo, (1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo, 2- morfolino-4-iletilo, piridina-2-ilmétilo, N-metilpiperazina-1-iletilo, y tetrahydrofurano-2-ilmétilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ y R⁸ es H.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ y R⁸ son cada uno H.

13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-[(2-morfolina-4-iletilo)amino]-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona;
 6'-amino-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilo)-1'H espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(metilamino)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona;
 2'-(3,5-dimetoxifenilo,2,6-difluoro)-6'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona;
 (S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(2-hidroxiopropilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(piridina-2-ilmétilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 (S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(tetrahydrofurano-3-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 metilo 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-ilcarbamato;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(piridina-3-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(3-fluoro-fenilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 6'-(ciclopentilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 (S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(tetrahydrofuran-2-ilo)metilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-((1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 (R)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(1-feniletilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 6'-(ciclohexilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 6'-(ciclopropilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 6'-(ciclobutilamino)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(3,3-difluorociclobutilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona; y 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(1-metilpiperidina-4-ilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los antes mencionados.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-[(2-morfolina-4-iletilo)amino]-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-(2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etilamino)-1'H espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (S)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)-6'-((tetrahidrofuran-2-ilo)metilamino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H-ona), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 19. Un método para inhibir una enzima FGFR que comprende poner en contacto dicha enzima in vitro con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:-
- a) un método de tratamiento de cáncer en un paciente; o
- b) un método para tratar cáncer en un paciente en el que el cáncer se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, 20 cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano, macroglubulinemia de Walden-strom, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma, y rabdosarcoma.
- 25 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:-
- a) un método de tratamiento de un trastorno mieloproliferativo en un paciente; o
- b) un método de tratamiento de un trastorno mieloproliferativo en un paciente en el que dicho trastorno mieloproliferativo se selecciona de policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.
- 30 22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:-
- a) un método para tratar un trastorno esquelético o de condrocitos en un paciente; o
- b) un método de tratamiento de un trastorno esquelético o de condrocitos en un paciente en el que dicho esqueleto o trastorno de condrocitos se selecciona de acrodriplasia, hipocondriplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD), síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de giro de cutis Beare-Stevenson, síndrome de Pfeiffer, y el síndrome de craneosinostosis.
- 35 40 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:-
- a) un método de tratamiento de un trastorno de hipofosfatemia en un paciente; o
- b) un método de tratamiento de un trastorno de hipofosfatemia en un paciente en el que dicho trastorno de hipofosfatemia es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico recesiva autosómico, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, o osteromalacia inducida por tumor.

50

55

60

65